

SERIE A, N° 1061
N° D'ORDRE :
1084

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR de l'UNIVERSITE
(Mention Sciences)

par

JAN-MARIA VAN NUETEN

1^{re} Thèse :

**Etude des effets de dérivés phénothiaziniques et butyro-
phénoniques sur l'action de l'Amphétamine chez le rat.**

2^e Thèse

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 30 mars 1962 devant la Commission d'examen.

MM. SOULAIRAC : Président

CORABOEUF :

Examineurs

LAGET :



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SERIE A, N° 1061

N° D'ORDRE :

1084

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR de l'UNIVERSITE
(Mention Sciences)

par

JAN-MARIA VAN NUETEN

1re Thèse:

"Etude des effets de dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques sur
l'action de l'Amphétamine chez le rat".

2e Thèse:

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 30 mars 1962 devant la Commission d'examen.

MM. SOULAIRAC : Président

CORABOEUF :

LAGET :

Examineurs



(Janvier 1962)

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

- PROFESSEURS -

Doyen M. ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et algèbre supé- rieure	PONCIN	T Mécanique générale
DE BROGLIE	T Théories physiques	DUBRELL	T Arithmétique et théorie des nombres
PRENANT	T Anatomie et histol. comparées	QUELET	T Chimie organique
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	CAGNIARD	T Géophysique appli- quée
PREVOST	T Chimie organique	CHAMPETIER	T Chimie macromo- léculaire
CHAUDRON	T Chimie appliquée	CUVILLIER	T Micropaléontologie
WYART	T Minéralogie et cristal	JUNG	T Pétrographie
TEISSIER	T Zoologie	TRILLAT	T Microscopie et diffract. électron.
MANGENOT	T Biologie vég. (Orsay)	WIEMANN	T Chimie organique et structurale
AUGER	T Physique quantique et relativité	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay)
MONNIER	T Physiologie générale	VASSY	T Physique de l'atmos- phère
PIVETEAU	T Paléontologie	DESTOUCHES	T Théories physiques
ROCARD	T Physique (E.N.S.)	AMIEL	T Chimie générale
CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.)	HOCART	T Minéralogie et cristallogie
LAFFITTE	T Chimie générale	J. P. MATHIEU	T Physique (optique)
FAVARD	T Géométrie supé- rieure	COUTEAUX	T Biologie animale (P. C. B.)
COULOMB	T Physique du Globe	MAY	T Zoologie (Orsay)
Mlle COUSIN	T Biologie animale (SPCN)	CHOQUET	T Théorie des fonctions et topologie
CHRETIEN	T Chimie minérale	FELDMANN	T Biologie végétale marine
DRACH	T Zoologie	GUINIER	T Physique des solides (Orsay)
KASTLER	T Physique (E.N.S.)	JOST	T Physiologie comparée
EPHRUSSI	T Génétique	FORTET	T Calcul des probabili- tés et physique mathé- matique
RIVIERE	T Géologie SPCN et sédim.		
GAUTHERET	T Biologie vég. (P.C.B.)		
LUCAS R.	T Recherches physiques		
THOMAS A.	T Biologie cellulaire		

ARNULF	T Optique appliquée	SCHWARTZ	T Calcul diff. et intégral
MORAND	T Physique enseignement	CHOUARD	T Physiologie végét.
SOLEILLET	T Physique (P. C. B.)	MALAVARD	T Aviation (techn. aéronaut.)
FORTIER	T Mécanique exp. des fluides	BRELOT	T Calcul diff. et intégral
DANJON	T Astronomie	NORMANT	T Synthèse organ. génér.
PETIT	T Biologie maritime	BENARD	T Chimie minérale
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphér.	BUVAT	T Botanique (E. N. S.)
GALLIEN	T Embryologie	DUGUE	T Statistiques mathématiques
EICHHORN	T Botanique	SOULAIRAC	T Psychophysiologie
DE CUGNAC	T Biologie végét. (SPCN)	ULRICH	T Physiologie végét.
Mle CAUCHOIS	T Chimie physique	MARECHAL	T Optique théorique et appl.
THELLIER	T Physique du Globe	KIRRMANN	T Théories chimiques
L'HERITIER	T Biologie génér. (Orsay)	CHADEFAUD	T Botanique
GRIVET	T Radioélectricité(Orsay)	Mle LE BRETON	T Physiologie de la nutri.
GLANGEAUD	T Géographie phys. et géologie dynamique	SALEM	T Mathématiques générales
GODEMENT	T Mathématiques(M. P. C.)	LELONG	T Applic. de l'analyse à la géométrie
PISOT	T Techn. mathém. de la phys.	DEVILLERS	T Anatomie et histologie comp.
ROCH	T Géologie	EHRESMANN	T Topologie algèbr.
SCHATZMAN	T Astrophysique	FRANCON	T Physique (S.P. C.N.)
TERMIER	T Paléontologie stratig.	Mle JOSIEN	T Chimie S. P. C. N.
ZAMANSKY	T Mathématiques générales	CHEVALLEY	T Géométrie algèbr. et théorie des groupes
LENNUIER	T Physique (M. G. P.)	ARNOULT	T Electronique (Orsay)
RIZET	T Génétique (Orsay)	CHAPELLET	Physique (Orsay)
ROUTHIER	T Géologie appliquée	DELANGÉ	T Mathématiques(Orsay)
Mme TONNELAT	T Physique théorique	DENY	T Mathématiques génér. Orsay
DIXMIER	T Mathématiques (M. P. C.)	GERMAIN	T Mécan. théor. des fluides
SOUCHAY	T Chimie générale	LUCAS G.	T Géologie
AIGRAIN	T Electrotechnique génér.	ALLARD	T Chimie physique
BRUSSET	T Chimie systématique		
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)		
Mme CHAIX	T Chimie biologique		
Mme HUREL-PY	T Biologie végétale (PCB)		
PIAUX	T Chimie (M. P. C.)		

BRUN	T Mécan. théor. des fluides	BERTHELOT	T Phys. fondamentale des hautes énergies (Orsay)
LEDERER	T Chimie biologique	BRICART	T Météorologie et phys. de l'atmosph.
Mme DUBREIL	T Mathém. (Agrégation)	Mme ALBE-FESSARD	T Psychophysio-physiologie
Mme LELONG	T Mathém. (E. N. S.)	FRIEDEL	T Physique des solides (Orsay)
BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.)	M. JULIA	Etudes des molécul. naturelles complexes
COTTE	T Physique électricité	LENDER	T Biol. animale (SPCN) Orsay
DUBOIS J.E.	T Chimie organique	MAGAT	Physico-chimie des radio-éléments
LAMOTTE	T Zoologie (E. N. S.)	Mle QUINTIN	T Electrochimie
MICHEL A.	T Chimie minérale (Orsay)	MONOD	T Chimie du métabolisme
OLMER	T Energétique générale	BENOIT	T Physiol. anim. (Orsay)
ROUAULT	T Electricité (Orsay)	BMPV DE POSSEL	T Analyse numérique
GAUTHIER	T Mécanique appliquée	CHARLOT	T Chimie analytique
BARCHEWITZ	T Chimie physique	HAISSINSKY	T Radiochimie
BROSSEL	T Physique atomique	LEMEE	T Physiol. vég. BMPV (Orsay)
BUSER	T Physiologie comparée	GUERIN	T Chimie M. P. C. (Orsay)
CAMUS	T Physiologie vég.	CHATELET	T Chimie (P. C. B.)
CASTAING	T Physique (Orsay)	JEAN	T Physique nucléaire (Orsay)
CURIEN	T Minéral. et cristallog.	MATTLER	T Physique S. P. C. N.
MOYSE	T Physiologie végét. (Orsay)	MICHEL L.	Phys. théor. des hautes énergies (Orsay)
NOIROT	T Evolution des êtres org.	BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
PANNETIER	T Chimie génér. (Orsay)	BERTEIN	T Electronique (Orsay)
POSSOMPES	T Zoologie	BOUSSIÈRES	Chimie des radioéléments (Orsay)
PULLMANN	T Chimie théorique	Mme COUTURE	T Thermodynamique et méc. physique
TEILLAC	T Physique nucl. et radio-activité	ELLENBERGER	T Géologie appl. s/le terr. biol. animale (P. C. B.)
TONNELAT	T Biologie physico-chim.	FRANC	
VILLE	T Econométrie	SCHNELL	Botanique tropicale (Orsay)
WILLEMART	T Chimie (P. C. B.)	STOLKOWSKI	Physiologie générale
DODE	T Chimie (Orsay)		
FREYMAN	T Recherches physiques		
GUINOCHE	T Biol. vég. SPCN (Orsay)		
ROLLET	T Chimie (P. C. B.)		
CAILLEUX	Géologie (S. P. C. N.)		
MAGNAN	T Physique (S. P. C. N.)		
DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appl. à la chim. théor. et à la phys. nucléaire		

Mle FOURCROY	Biol. végétale (SPCN)	ACHER	Chimie biol. (Orsay)
Mme CHOQUET-BRUHAT	T Méc. analytique et méc. céleste	BAUDOIN	Biologie animale P. C. B.
Mle VEIL	Physiologie générale	BEAUMONT	Biologie animale SPCN
LWOFF	T Microbiologie	BLAMONT	T Géophysique ionosphère
SIESTRUNCK	T Mécan. phys. et expérim.	BOURREAU	Botanique
LACOMBE	T Métallur. des métaux nucl.	CURIE D.	Physique (M. C. P.)
BROCHARD	T Physique P. C. B. (Orsay)	DURAND-DELGA	Géologie
CABANNES	T Mécanique générale	FREON	T Chimie organique (Orsay)
LESIEUR	T Mathématiques MPC (Orsay)	HELLER	T Physiologie végét.
MAZET	T Mécanique générale (Orsay)	TORTRATT	Calcul des probabilités
CAIRE	Géographie phys. et géol. dynamique		
COMOLET	T Mécanique des fluides		
CORABOEUF	Physiologie animale		
DELLOUE	Physique de l'exosphère		
GORENFLOT	Botanique II (Orsay)		
HOUILLON	Biologie animale P. C. B.		
JULLIEN J.	Chimie P. C. B.		
MALGRANGE	T Tech. math. de la phys.		
OLIVIER	Antropologie		
NOZERAN	T Botanique II (Orsay)		
BLANC-LAPIERRE	Physique ENS. (Orsay)		
CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay)		
KAHANE	T Mathématiques (Orsay)		
SAMUEL	T Math. ENSN féminines		
KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay)		
THIRY	T Mécanique céleste		

SECRETAIRE GENERAL : R. POULLAIN

Ma profonde gratitude va à Monsieur SOULAIRAC, Professeur de la Faculté des Sciences de Paris, qui m'a accueilli avec beaucoup de bienveillance et a accepté de présider le jury de cette thèse. J'ai été heureux de profiter de sa savante expérience et de ses précieux conseils.

Qu'il me soit permis d'exprimer toute ma reconnaissance au Docteur P. JANSSEN, Directeur des Laboratoires de Recherches "Janssen Pharmaceutica, N. V. ", auquel je dois d'avoir pu réaliser les recherches exposées dans les pages suivantes. Il n'a jamais cessé de me guider et de m'aider tout au long de mon travail.

Je prie également Messieurs les Professeurs CORABOEUF et LAGET, de la Faculté des Sciences de Paris, qui ont bien voulu accepter de participer au jury de cette thèse, de croire à ma respectueuse reconnaissance.

Il me faut aussi exprimer ma gratitude à Monsieur NIEMEGEERS, Docteur de l'Université; il s'est intéressé constamment à mon travail et ne m'a ménagé ni ses conseils éclairés ni son amical soutien.

Mes remerciements vont à tous ceux qui m'ont aidé aimablement à réaliser cette étude.

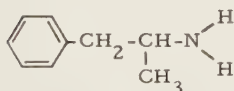
- Note -

Ce travail a été mis à jour au 10.8.1964, principalement en ce qui concerne la bibliographie. Nous avons mentionné et discuté les résultats de quelques nouveaux dérivés butyrophénoniques et analogues, qui ont trouvé récemment leur utilité en clinique.

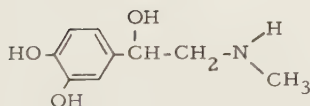


INTRODUCTION

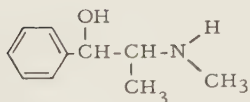
L'AMPHETAMINE^(*) est une substance sympathomimétique (BARGER et DALE, 1910) c.à.d. qu'une analogie dans sa structure chimique et dans ses propriétés pharmacodynamiques permet de la rattacher à l'adrénaline (BOVET et BOVET-NITTI, 1948). Elle est apparentée à l'éphédrine, mais elle est surtout utilisée comme stimulant central.



amphétamine



adrénaline



éphédrine

(*) La forme racémique de l' α -phényl- β -aminopropane; première préparation EDELEANO (1887).

1. PROPRIETES SYMPATHOMIMETIQUES PERIPHERIQUES

A. L'action hypertensive de l'amphétamine est liée à une vasoconstriction capillaire (ALLES, 1933).

Comparée à celle de l'adrénaline cette activité est caractérisée par les points suivants:

- tout en étant beaucoup moins élevée (PINESS, MILLER et ALLES, 1930) cette action est prolongée et s'exerce également après administration orale (HARTUNG et MUNCH, 1931).
- cette action n'est pas inversée, mais seulement diminuée par les sympatholytiques, comme elle est d'ailleurs diminuée par la cocaïne (TAINTER, 1933).
- à faibles doses l'amphétamine potentialise l'effet de l'adrénaline, à doses élevées elle l'antagonise (BOVET et BOVET-NITTI, 1948).
- l'activité hypertensive s'estompe après administration répétée d'amphétamine (TAINTER, 1933).

B. L'action contractive sur certains groupes de muscles lisses est notée pour l'intestin de lapin (PATEK et THIENES, 1934), pour l'utérus de cobaye (BOYD, 1938) et pour l'utérus de lapine (BOYD, PATEK et THIENES, 1934).

L'effet sur le tractus gastro-intestinal "in vivo" est légèrement inhibiteur (BEYER et MEEK, 1937).

C. L'action de relâchement sur les bronches se traduit par une légère dilatation à effet assez prolongé (ALLES et PRINZMETAL, 1933).

D. L'amphétamine possède un léger effet mydriatique (THIEL, 1942).

2. ACTION SUR LES CENTRES NERVEUX

- A. Les effets analeptiques : l'amphétamine s'oppose à la dépression centrale produite par les hypnotiques et les anesthésiques (ALLES, 1933).
- B. L'effet respiratoire se manifeste par une respiration plus profonde et plus rapide (ALLES, 1933).
- C. L'effet sur le comportement: chez les animaux l'augmentation de l'activité spontanée forme un des caractères essentiels de l'action exercée sur les centres nerveux (EHRICH et KRUMBHAAR, 1937). L'amphétamine joue un rôle perturbateur sur l'activité sexuelle du rat mâle (SOULAIRAC, 1957).
Son effet d'amélioration ou de perturbation du comportement appris a été établi (SKINNER et HERON, 1937).
- D. Une hyperthermie est notée chez le lapin (MEIDINGER, 1938), chez la souris (KIESSIG, 1941) et chez le rat (THEOBALD et coll., 1964).
- E. L'effet anorexique : l'administration chronique d'amphétamine cause un arrêt temporaire de l'augmentation du poids chez le rat (EHRICH et KRUMBHAAR, 1937), qui va de pair avec une consommation diminuée de nourriture. L'amphétamine agit sur un mécanisme résidant dans les centres nerveux (HARRIS, IVY et SEARLE, 1947 - SOULAIRAC et SOULAIRAC, 1959).

P R E M I E R E P A R T I E

I. L'ACTION CENTRALE DE L'AMPHETAMINE

Les recherches résumées dans les pages suivantes ont pour but de différencier de grands groupes de substances, en observant leur pouvoir d'antagoniste sur l'action qu'exerce l'amphétamine sur le comportement du rat.

Avant d'exposer ces recherches il nous a semblé utile de résumer brièvement les données que nous fournit la littérature sur la toxicité de l'amphétamine.

Ensuite nous examinerons de plus près l'action centrale de l'amphétamine telle qu'elle se caractérise par l'effet sur le comportement et par l'action anorexique chez le rat.

En dernier lieu nous nous proposons de fournir une synthèse des substances dont se sont servis divers Auteurs pour influencer une action amphétaminique.

CHAPITRE I : La toxicité aigue de la dl-amphétamine chez le rat.

A. Les doses toxiques

Tableau I.

Les doses toxiques de la dl-amphétamine				
sel	voie	poids corporel (grs)	DL ₅₀ mg/kg	auteurs
sulfate	s. c.	70 $\pm$ 25	200	EHRICH et KRUMBHAAR (1937)
sulfate	s. c.	150 $\pm$ 50	55 $\pm$ 5	EHRICH et KRUMBHAAR (1937)
sulfate	s. c.	300 $\pm$ 90	35 $\pm$ 5	EHRICH et KRUMBHAAR (1937)
sulfate	s. c.	—	20	SCHULTE et COLL. (1941)
sulfate	s. c.	—	67 $\pm$ 7	BROWN et WERNER (1954)
HCl	s. c.	—	25	HARTUNG et MUNCH (1941)
HCl	s. c.	220 $\pm$ 30	165 $\pm$ 16	WARREN et WERNER (1946b)
HCl	s. c.	400 $\pm$ 100	39 $\pm$ 2.3	WARREN et WERNER (1946b)
sulfate	i. p.	—	30	SEARLE et BROWN (1938)
sulfate	i. p.	—	50	HEUBNER et STUHLMANN (1943)
sulfate	i. p.	—	50	WEISS et COLL. (1961)
HCl	i. p.	—	23	HAUSCHILD (1940)
HCl	i. p.	—	30 $\pm$ 3	WARREN et WERNER (1946b)
sulfate	p. o.	—	70 $\pm$ 6.5	BROWN et WERNER (1954)
HCl	p. o.	—	50	HAUSCHILD (1940)
—	i. v.	250 $\pm$ 50	20	GRAHAM et COLL. (1945)
sulfate	i. v.	—	30 $\pm$ 1.8	BROWN et WERNER (1954)

B. Les doses subtoxiques

Tableau II.

Les doses subtoxiques de sulfate d'amphétamine		
voie	mg/kg	auteurs
s. c.	25	EHRICH et KRUMBHAAR (1937)
s. c.	4, 5	BROWN et SEARLE (1938)
s. c.	4	GARBERG et SANDBERG (1960)
i. p.	4-5	KARLI (1958-1960)
i. p.	8	TORMEY et LASAGNA (1960)
i. p.	5	ZAHNER (1960)

L'amphétamine provoque chez le rat des phénomènes caractéristiques pour l'effet stimulant des centres chez cet animal : l'exophtalmie, l'agitation, l'excitabilité (HAUSCHILD, 1940) et la piloérection (HEUBNER et STUHLMANN, 1943 - ZAHNER, 1960). A ces effets notés aux doses faibles s'ajoutent d'autres phénomènes aux doses subtoxiques. Les mouvements deviennent désordonnés et stéréotypés (nettoyage continu des pattes, le rongement périodique de leur cage, etc.) (EHRICH et KRUMBHAAR, 1937 - SEARLE et BROWN, 1938 - HAUSCHILD, 1940 - TORMEY et LASAGNA, 1960 - WEISS et COLL., 1961). L'abolition de toute conduite orientée s'observe (KARLI, 1958-1960). Parfois on note une perte d'équilibre et de la diarrhée (EHRICH et KRUMBHAAR, 1937). Quand les doses s'élèvent encore, les animaux passent par une phase d'excitation extrême, suivie éventuellement d'une période terminale de paralysie (dose létale) (HAUSCHILD, 1940). WEISS et COLL. (1961) notent des convulsions.

C. Discussion

1. Nous trouvons une bonne concordance entre les résultats obtenus: pour des rats adultes, la dose létale pour 50 % des rats est de 48 ± 28 mg/kg indépendamment des modes d'administration et du sel employé.
2. La toxicité augmente avec le poids; les rats jeunes sont plus résistants (EHRICH et KRUMBHAAR, 1937).
3. D'après les phénomènes rencontrés à l'administration de doses subtoxiques la toxicité amphétaminique semble être une extension du phénomène de l'hyperactivité et par conséquent liée à l'activation excessive, par la drogue, des centres nerveux. Cette hypothèse est appuyée par l'observation, faite par WEISS et COLL. (1961), que la toxicité amphétaminique chez le rat est augmentée de 17 fois quand l'animal est soumis à des chocs électriques après l'administration de l'amphétamine.
4. Quant au résultat de WARREN et WERNER (1946b) chez des rats pesant 220 grs environ (s. c.), il s'écarte sensiblement des valeurs moyennes et se rapproche des résultats qu'obtiennent EHRICH et KRUMBHAAR (1937) chez des rats jeunes. La description de la méthode ne nous fournit aucun détail susceptible d'expliquer cet écart.

Une explication à envisager est le facteur des conditions expérimentales, le rôle du groupement par exemple. En effet la toxicité amphétaminique augmente de 4 à 8 fois chez les souris quand elles sont groupées (GUNN et GURD, 1940 - CHANCE, 1946, 1947 - DEWS, 1953 - LASAGNA et McCANN, 1957 - HOHN et LASAGNA, 1960 - GREENBLATT et OSTERBERG, 1961 - SWINYARD et COLL., 1961 - HOLM et COLL., 1961 - HALPERN et COLL., 1962 - LAPIN, 1962).

Nous avons voulu contrôler si l'effet de groupement joue également un rôle chez les rats et avons trouvé, en déterminant la toxicité aiguë aussi bien chez des rats isolés que chez des rats groupés par cinq, gardés dans des cages de 26 x 25 x 20 cm. et conditionnés à 22°C., que la toxicité du sulfate d'amphétamine (s. c.) est deux fois plus élevée chez les rats groupés que chez les rats isolés.

Après administration i. v. cette différence est moins évidente (voir Tableau III).

Tableau III.

Toxicité aigue chez des rats (notée après 72 hrs. rats de 250 ± 50 grs.)		
voie	conditions	DL ₅₀ mg/kg
s. c.	en groupe	31 ± 12
s. c.	isolés	141 ± 54
i. v.	en groupe	18 ± 8
i. v.	isolés	38 ± 12

CHAPITRE II : L'influence de l'amphétamine sur le comportement du rat blanc.

A. L'activité spontanée

1. Observation du comportement

- a. EHRICH et KRUMBHAAR (1937) ont étudié en détail le comportement du rat blanc après administration d'amphétamine en doses allant de 1 à 500 mg/kg (s. c.).

Quinze minutes après injection les rats s'agitent, se mettent à courir, grignotent les barres de leur cage, marquent une exophtalmie prononcée et, aux doses plus élevées, les pupilles ne réagissent plus à la lumière.

Le degré et la durée de l'excitation augmentent graduellement avec les doses comprises entre 1 et 30 mg/kg.

A partir de la dose de 30 mg/kg des effets toxiques se manifestent: les mouvements deviennent désordonnés, les rats vont à reculons, tournent en rond. Souvent ils s'asseyent dans un coin sur les pattes de derrière et perdent l'équilibre. Après un traitement de deux semaines l'excitation est légèrement diminuée et dure moins longtemps.

- b. MAXWELL et PALMER (1961) ont remarqué une stimulation générale chez des rats traités au sulfate de dexamphétamine (0,5-4,0 mg/kg s. c.); à part l'exophtalmie et l'augmentation de l'activité motrice, accompagnée de mouvements brusques de la tête, ils notent une agressivité entre les rats.

2. L'évaluation de l'hyperactivité motrice

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour mesurer de façon quantitative l'hyperactivité motrice amphétaminique. Nous reprenez ici les auteurs qui ont décrit leur méthode en détail.

- a. SEARLE et BROWN (1938) ont étudié l'influence de 3 mg/kg d'amphétamine (s. c.) sur l'activité de 15 rats séjournant dans des tambours individuels (revolving drums) pendant une période de 61 jours (Figure 1a).

L'hyperactivité est maximum pendant la première heure et persiste pendant 4 heures. Cependant comme l'activité préalimentaire et l'activité nocturne mesurées après cette période de 4 heures, sont moins grandes qu'aux jours de contrôle, l'activité totale sur 24 heures reste inchangée. Aucune accoutumance ne se manifeste. Une deuxième expérience (BROWN et SEARLE, 1938) a démontré que la dose de 3 mg/kg est optimale. L'injection de 4.5 mg/kg est suivie d'une période de 90 minutes durant laquelle les mouvements de marche ont diminué, mais des secousses et des mouvements brusques stéréotypés de la tête sont observés. Cette observation se retrouve chez SPENGLER et WASER (1959).

- b. TORMEY et LASAGNA (1960) qui, pour mesurer l'activité motrice, enregistrent le nombre de fois qu'un rat, séjournant dans une cage individuelle, traverse un faisceau de lumière, obtiennent des résultats comparables (Figure 1b). L'activité totale, mesurée durant 24 heures, est plus grande à la dose de 4 mg/kg i. p. qu'aux doses de 2 ou 8 mg/kg, la dose de 8 mg/kg faisant retarder l'effet maximum, mais cet effet sera de plus longue durée.

Pendant les deux heures suivant l'injection de 8 mg/kg les mouvements de marche ont fait place à une activité stéréotypée: les rats restent assis, se nettoient constamment les membres et ont des secousses de la tête. Peu à peu le comportement se normalise.

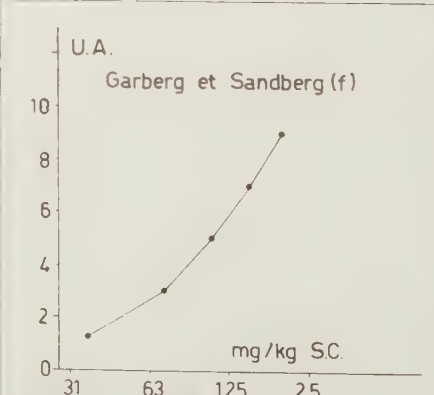
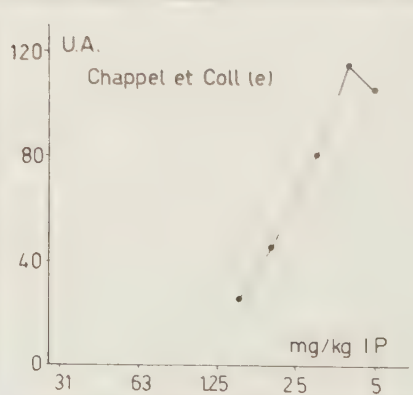
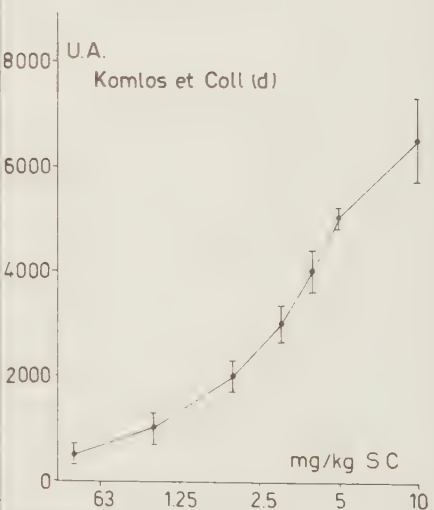
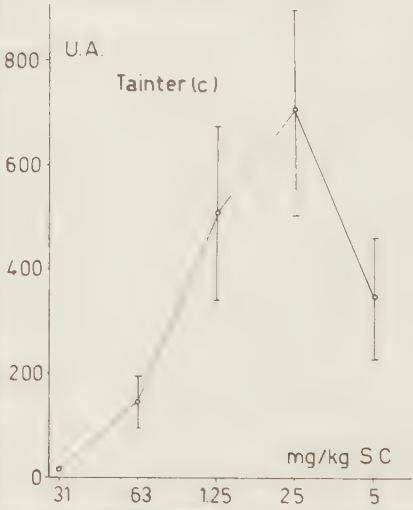
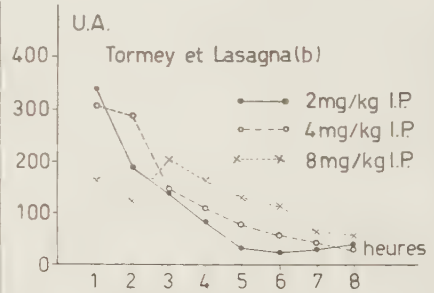
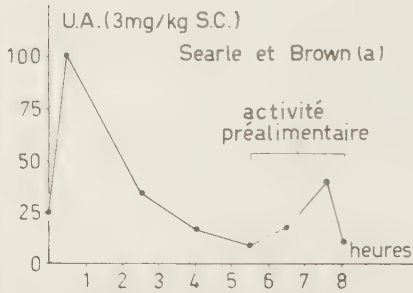
Aucune accoutumance n'est notée après des injections journalières de 20 mg/kg de sulfate d'amphétamine pendant 19 et 26 jours.

- c. SCHULTE et COLL. (1941) décrivent une cage activométrique suspendue (un rat par cage) pour étudier les effets de doses allant de 0.05 à 20 mg/kg (s. c.) d'amphétamine sur la motilité spontanée du rat. Les mouvements sont enregistrés par périodes de 30 minutes pendant 5 à 7 heures. Un effet minimum est noté à la dose de 0.30 mg/kg. Le maximum est atteint après 2.5 mg/kg. L'hypermotilité se

prolonge avec les doses pour durer 8 heures après 20 mg/kg, dose à effet maximum total.

- d. Ces résultats sont confirmés par TAINTER (1943), qui mesure l'hyperactivité amphétaminique (s. c.) au moyen de tambours du type Slonaker pendant une période de 7 heures (d'heure en heure) - (Figure 1c).
D'autre part l'administration de la drogue per os (7 jours), mélangée à la nourriture, fait accroître l'activité aux doses de 7.5 et 12.5 mg/kg par jour, la laisse inchangée à la dose de 3.9 et la diminue aux doses de 20 et 60 mg/kg.
- e. KOMLOS et COLL. (1953) ont mesuré l'hypermotilité amphétaminique (s. c.) chez le rat enfermé dans un cage activométrique suspendue (4 rats par cage). Cette activité est enregistrée entre la 10ième et 70ième minute après l'injection. Ces auteurs trouvent une corrélation linéaire entre la dose (0.50 à 5 mg/kg) et l'hypermotilité provoquée. Au-dessus de la dose de 5 mg/kg la courbe s'aplatit (Figure 1d). Une augmentation de la température environnante de 20°C. à 30°C., qui diminue l'activité, agrandit l'écart entre l'activité normale et l'hypermotilité amphétaminique (KOMLOS et FOLDES, 1959).
- f. Cette corrélation linéaire est confirmée par CHAPPEL et COLL. (1957) pour les doses de 1.5 à 4 mg/kg i. p. quand l'activité est mesurée entre la 20ième et 60ième minute suivant la drogue au moyen de cages individuelles suspendues (Figure 1e).
- g. Nous retrouvons cette corrélation chez GARBERG et SANDBERG (1960) qui se servent de cages activométriques suspendues spéciales pour enregistrer l'activité spontanée du rat (un rat par cage) durant les 8 heures, suivant une administration de sulfate d'amphétamine (s. c.) aux doses de 0.31 à 2.0 mg/kg (Figure 1f).
Au-delà de la dose de 2 mg/kg des effets toxiques se manifestent.

Figure 1 : Evaluation de l'Hyperactivité Amphétaminique du rat



Légende de la figure 1

U.A. : unités d'activité (en ordonnées)

fig. 1a : nombre de rotations des tambours

fig. 1b : nombre de passages devant un faisceau de lumière

fig. 1c : nombre de rotations de tambours - valeurs de contrôle
(période de 7 heures)

fig. 1d : nombre de ml d'eau déplacés (période 60 minutes)

fig. 1e : nombre de mouvements de la cage (période de 40 minutes)

fig. 1f : $\frac{2d}{a_1 + a_2}$ d = nombre de mouvements de la cage
(période de 8 heures)

a₁ = valeurs de contrôle avant et après

a₂ = l'expérience (périodes de 8 heures)

- h. CARDO (1961) note une forte augmentation de l'activité exploratrice (l'activité de la première heure) chez des rats se trouvant en cage individuelle après une dose de 0.5 mg/kg de tartrate d'amphétamine dextrogyre. Le total des passages d'un rat devant un faisceau de lumière est enregistré par intermédiaire d'une cellule photoélectrique. Cette activité a un caractère diffus; l'amphétamine augmente une activité "non spécifique", c.à.d. le niveau de vigilance générale.
- i. Par la même méthode d'enregistrement VERZAR et FARNER (1960-1961) observent un effet analogue après 1 mg/kg d'amphétamine (s.c.), effet plus prononcé chez des rats de 4 1/2 ou 19 mois, que chez des animaux de 29-32 mois.

B. Le conditionnement

L'influence de l'amphétamine sur les comportements appris a fait l'objet de nombreuses études.

En général l'action positive est établie dans le sens soit d'une facilitation des réponses ou l'accroissement de leur nombre, soit d'une accélération de ces réponses (SKINNER et HERON, 1937 - WENTINK, 1938 - PLANE et BOGAERT, 1952 - SIDMAN, 1955, 1956 - BRADY, 1956 - LYNCH et COLL., 1960 - HAMILTON, 1960 - CARLTON, 1961a, b, c).

Notons toutefois que DISPENSA et BARRET (1941) n'ont enregistré aucune amélioration significative de la performance en labyrinthe chez des rats traités aux doses de 0.25 à 1.0 mg/kg par jour i.p. pendant la première heure après administration de la drogue.

Tout au contraire les performances ont diminué après 3 à 5 heures. CARDO (1961) n'a trouvé qu'une amélioration passagère aussi bien de la réponse au réflexe conditionnel d'évitement que de la réponse au réflexe inconditionnel de fuite (méthode de WARNER, 1932).

L'amphétamine (0.5 à 2 mg/kg de tartrate sous la forme dextro-gyre) améliore également une réponse au réflexe conditionnel alimentaire dans la mesure où ce type de comportement implique une phase d'exploration préalable; mais dès la découverte de la solution le schéma normal de ce conditionnement est perturbé sous l'influence de l'activité résiduelle persistante.

L'auteur conclut que l'action de l'amphétamine sur les conditionnements est loin d'être spécifique.

Nous-même nous avons constaté, au cours du test du conditionnement des rats dont le déroulement sera décrit plus loin, que l'administration de 3,5 mg/kg de sulfate d'amphétamine (s. c.) provoque un effet d'inhibition.

C. L'activité sexuelle

Le rôle perturbateur de l'amphétamine (2 mg/kg i. p.) sur le comportement sexuel du rat mâle a été démontré par SOULAIRAC (1957), SOULAIRAC et SOULAIRAC (1957).

Aux premiers tests le mâle manifeste une importante activité générale qui assez rapidement se concentre sur la femelle réceptive. Le nombre des réflexes génitaux augmente, tandis que diminue la durée des périodes réfractaires, c'est à dire des périodes d'inactivité sexuelle faisant suite à l'exécution motrice du comportement.

Après plusieurs injections d'amphétamine l'action se modifie: tout en manifestant toujours une excitation générale intense le mâle ne prête plus aucune attention à la femelle (SOULAIRAC, 1959). Cet état peut durer environ trois à quatre heures.

Le rôle des structures hypothalamiques dans la régulation du comportement sexuel a été établi par SOULAIRAC et SOULAIRAC (1956).

L'amphétamine agirait sur les structures appartenant au système adrénergique (Hypothalamus postérieur).

KARLI (1958, 1960) a étudié l'influence d'une série de doses i. p. de sulfate d'amphétamine racémique sur certains paramètres typiques du comportement du rat mâle.

L'activité sexuelle d'approche du rat est légèrement perturbée après 2 mg/kg et annihilée après 4 à 5 mg/kg.

Le comportement d'agression interspécifique (rat-souris) des rats-tueurs n'est pas influencé par 1 mg/kg d'amphétamine, malgré un accroissement de l'activité motrice et de la réactivité générale des animaux. Après 2 mg/kg la réaction d'agressivité est différée et après 4-5 mg/kg ce phénomène est aboli pour une période de 1 à 4 heures.

L'auteur considère ces troubles comme une désorientation sans incoordination vraie.

CHAPITRE III : L'effet anorexique de l'amphétamine.

L'amphétamine diminue nettement la consommation alimentaire des rats. Cet effet anorexique avait déjà été noté par EHRICH et KRUMBHAAR (1937) et par TAINTER (1943) qui ont observé une accoutumance en administration chronique.

Cet effet d'accoutumance a été confirmé par TORMEY et LASAGNA (1960). Une diminution de la consommation de nourriture a été enregistrée également par HAAS et FORTH (1956) - STOWE et MILLER (1957) - SPENGLER et WASER (1959) - SIEGEL et STERLING (1959) et SPENGLER (1960).

Chez des rats bénéficiant du libre choix entre une nourriture-standard et une solution de glucose à 10 % SOULAIRAC et SOULAIRAC (1959a, b) constatent que l'amphétamine (2 mg/kg i. p. pendant 6 jours) entraîne une diminution très significative de la consommation calorique globale (-19.3 %), mais cette diminution se fait exclusivement aux dépens de la nourriture-standard.

L'administration d'insuline provoque une augmentation de 29 % du bilan calorique, en grande partie au bénéfice de la consommation de glucose. L'administration simultanée des deux drogues laisse inchangée la consommation calorique.

Notons ici que l'atropine produit un effet analogue à celui de l'amphétamine.

Chez des rats rendus hyperphagiques par des lésions hypothalamiques au niveau des noyaux ventro-médians, la diminution de la consommation alimentaire prend des proportions plus élevées que chez des rats normaux (STOWE et MILLER, 1957 - REYNOLDS, 1959 - EPSTEIN, 1959 - CARDO, 1961).

En effet le rôle fondamental tenu par les formations hypothalamiques dans les mécanismes de la régulation du comportement alimentaire a été précisé dans la revue critique de SOULAIRAC (1958) qui fait ressortir le fonctionnement physiologique réciproque des centres hypothalamiques.

Les structures hypothalamiques médianes (noyaux ventro-médians) représenteraient un mécanisme de satiété à prédominance adrénergique. Les aires latérales constitueraient un mécanisme de "l'appétit" (au sens de comportement) à prédominance cholinergique.

Pour expliquer l'action de l'amphétamine il est possible d'envisager des mécanismes d'activation de la vigilance diffuse de nature adrénér-gique (SOULAIRAC, 1959a).

Conclusions : Mécanisme de l'action centrale de l'amphétamine.

La dose létale pour 50 % des rats est de 48 ± 28 mg/kg. La toxicité amphétaminique augmente avec le poids. En outre elle est plus élevée chez des rats groupés que chez des rats isolés.

L'influence de l'amphétamine sur le comportement se manifeste par un accroissement de l'activité motrice.

Une corrélation linéaire existe entre cette hyperactivité motrice et les doses, corrélation toutefois limitée par la dose provoquant des effets subtoxiques. A partir de cette dose l'effet causé par l'amphétamine ne peut plus être mesuré valablement par l'enregistrement de l'hyperactivité motrice. La durée de l'hyperactivité augmente avec les doses; aux doses plus élevées le maximum de l'effet est atteint plus tard qu'aux doses inférieures.

Cette activité motrice coordonnée et la réactivité plus ou moins grande aux stimulations caractérisent le niveau de vigilance. Ce niveau de vigilance générale est mesuré en estimant l'activité exploratrice (CARDO, 1961).

En somme l'amphétamine agirait donc sur un facteur de vigilance générale, ce qui peut expliquer le caractère assez diffus de l'hyperactivité.

Au cours de la revue de l'évaluation de l'hyperactivité motrice amphétaminique nous avons constaté l'existence d'une dose optimale, qui varie suivant les conditions expérimentales. A vrai dire la liaison entre les doses et l'hyperactivité n'est linéaire que jusqu'à l'atteinte de cette dose; à ce moment la courbe s'aplatit ou descend.

Le comportement appris: Aux petites doses l'action de l'amphétamine est positive, mais souvent de courte durée. Aux doses plus élevées la réponse sera perturbée. Cette action s'applique à des conditionnements à caractère différent.

L'action de l'amphétamine sur le comportement appris n'est pas spécifique. En plus elle peut varier suivant les conditions expérimentales. Une liaison curviligne a été établie par CARDO (1961) entre le niveau de vigilance et le niveau de performance pour les comportements appris, ce qui implique l'existence d'un "optimum de vigilance" qui varie suivant le type de conditionnement.

Un conditionnement sera perturbé quand l'optimum de vigilance est dépassé suite à l'action de l'amphétamine sur la vigilance générale. Au cours des études du comportement alimentaire SOULAIRAC admet l'existence de deux systèmes de vigilance différents: d'une part un système de vigilance diffuse, de l'autre des régulateurs de vigilance spécialisée ou motivée.

Dans la plupart des cas la dominance du système de vigilance diffuse peut entraîner l'inhibition des vigilances spécialisées. La notion d'un optimum de vigilance générale trouverait ici sa place.

C'est ainsi que peut être expliqué le rôle perturbateur de l'amphétamine sur le comportement sexuel du rat mâle (SOULAIRAC, 1957-1958).

Aux premiers tests l'augmentation du nombre de réflexes génitaux va de pair avec une diminution des périodes réfractaires. L'administration répétée d'amphétamine provoque une excitation générale en même temps que l'abolition du comportement sexuel.

Dans les expériences de KARLI (1958-1960) sur l'agressivité rat-souris l'optimum de vigilance serait dépassé avec une dose de 2 mg/kg.

L'effet anorexique: L'amphétamine entraîne une diminution très significative de la consommation calorique; elle peut annuler l'effet opposé de l'insuline (SOULAIRAC, 1959a, b).

L'importance des mécanismes régulateurs de la vigilance dans la régulation du comportement alimentaire a été soulignée (SOULAIRAC, 1958).

L'action de l'amphétamine serait la traduction de son influence sur ces mécanismes; elle se situerait aux niveaux mésencéphaliques et hypothalamiques.

L'amphétamine et les structures nerveuses: Ce problème dépasse le cadre des recherches pharmacologiques rapportées dans ce travail. Il a été étudié par l'école de DELL (HIEBEL et COLL., 1954), qui a démontré, par des techniques neuro- et électrophysiologiques, que l'amphétamine agit directement au niveau du système réticulé du tronc cérébral.

CARDO (1961) a fait ressortir que les formations réticulaires paraissent jouer un rôle capital dans la régulation du niveau de vigilance.

II. LES ANTAGONISTES DE L'EFFET CENTRAL DE L'AMPHETAMINE

Le phénomène d'antagonisme a été étudié principalement chez le rat et la souris.

Nous nous proposons d'examiner l'influence de substances telle qu'elle s'exerce sur :

- le comportement du rat traité à l'amphétamine
- l'hyperactivité de la souris après administration d'amphétamine
- la toxicité amphétaminique des souris groupées.

CHAPITRE I : L'influence de substances sur le comportement du rat,
traité à l'amphétamine.

1. SPIEGEL (1938), QUINTON et HALLIWELL (1963) observent chez le rat blanc l'influence pharmacodynamique sur l'hypermotilité provoquée par l'amphétamine.
2. KOMLOS et COLL. (1953) mesurent cette hypermotilité chez le rat blanc enfermé dans une cage activométrique suspendue (4 rats par cage). MERCIER et COLL. (1963) ont adopté également la méthode de la cage oscillante (1 rat par cage).
3. MELI et FRANCESCHINI (1957) mesurent la consommation d'oxygène dans un appareil de métabolisme pour évaluer l'excitation du rat blanc traité à l'amphétamine.
4. KARLI (1960) obtient chez le rat blanc une abolition totale de toute conduite orientée et adaptée (agressivité spontanée vis-à-vis de la souris, comportement sexuel, réaction d'abreuvement) au moyen de 5 mg/kg de sulfate d'amphétamine.
5. VERZAR et FARNER (1960-1961) enregistrent le nombre de passages d'un rat devant un faisceau de lumière pendant une heure.
6. LESLIE et MAXWELL (1964) observent plusieurs phénomènes d'agitation, provoqués par l'amphétamine, tandis que THEOBALD et COLL. (1964) examinent l'hyperthermie causée par cette drogue.

Nous avons réuni les résultats, obtenus par ces auteurs, dans le tableau IV.

Tableau IV :

Effet de substances sur le comportement du rat traité à l'amphétamine						
nom	Substance étudiée			amphétamine (dl)		Auteurs
	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
bromure de Na	2.000	s. c.	-30	2 et 5	s. c.	KOMLOS et COLL.
bulbocapnine	50-70 180	s. c. i. p.	+15 -240	20-40 10	s. c. i. p.	SPIEGEL LESLIE et MAXWELL
chlorpromazine	5 10	i. p. i. p.	-30 -240	5 10	i. p. i. p.	KARLI LESLIE et MAXWELL
désimipramine	1-10 20	i. p. i. p.	-30 -30	5 5	i. p. i. p.	THEOBALD et COLL. THEOBALD et COLL.
fluphénazine	0,06-0,1	i. p.	-30	2	i. p.	MERCIER et COLL.
hexobarbital	30-90	i. p.	+10	1	s. c.	VERZAR et FARNER
hydrate de chloral	1.200	s. c.	-30	2 et 5	s. c.	KOMLOS et COLL.
imipramine	1-10 20	i. p. i. p.	-30 -30	5 5	i. p. i. p.	THEOBALD et COLL. THEOBALD et COLL.
lévomépromazine	20	i. p.	-240	10	i. p.	LESLIE et MAXWELL
α-méthyl-dopa	400	i. p.	-120, -160	5	i. p.	QUINTON et HALLIWELL
morphine) asso- scopolamine) ciées	20 1-2	s. c.	-30	2 et 5	s. c.	KOMLOS et COLL.
opipramol	5-20	s. c.	-30	5	i. p.	THEOBALD et COLL.

Effet de substances sur le comportement du rat traité à l'amphétamine						
Substance étudiée				amphétamine (dl)		Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
paraldehyde	1,800	p. o.	-30	2 et 5	s. c.	KOMLOS et COLL.
phénobarbital	100	s. c.	-30	2 et 5	s. c.	KOMLOS et COLL.
phentolamine	1-20	i. p.	-240	10	i. p.	LESLIE et MAXWELL
phénoxybenzamine	1-20	i. p.	-240	10	i. p.	LESLIE et MAXWELL
prochlorpérazine	2,6	p. p.	-240	10	i. p.	LESLIE et MAXWELL
réserpine	10 2,5	i. p. i. p.	x -1080	7 5	i. p. i. p.	MELI et FRANCESCHINI QUINTON et HALLIWELL
trifluopérazine	2	i. p.	-240	10	i. p.	LESLIE et MAXWELL
thiopérazine	0,5	i. p.	-240	10	i. p.	LESLIE et MAXWELL
uréthane	850	s. c.	-30	2 et 5	s. c.	KOMLOS et COLL.
yohimbine	14	i. p.	x	7	i. p.	MELI et FRANCESCHINI

Légende : temps : le moment de l'injection d'amphétamine est considéré comme $t = 0$

effet : --- : inhibition très marquée de l'action de l'amphétamine
 -- : inhibition prononcée
 - : légère inhibition non significative.
 + : augmentation de l'action de l'amphétamine
 0 : produit inactif
 x : temps non précisé.

CHAPITRE II : L'influence de substances sur l'hyperactivité amphétaminique des souris.

MEIDINGER (1956), tout en essayant d'antagoniser l'effet de doses convulsives, a observé l'influence de substances sur l'agitation provoquée par l'amphétamine.

FROMMEL et COLL. (1959 à 1963) enregistrent l'excitation psychomotrice de lots de 5 souris, enfermées dans le box d'un audiovibrographe. Cet appareil inscrit le bruit de marche de ces souris pendant deux heures.

PIALA et COLL. (1959) mesurent, au moyen d'un circuit électrique, l'activité motrice de souris pendant dix minutes toutes les demi-heures. Cette mesure s'étend sur une période de deux heures.

TAESCHLER et CERLETTI (1958) enregistrent, à l'aide d'une cellule photo-électrique, le nombre de fois que 5 souris, placées dans une cage transparente, traversent un faisceau de lumière pendant une période de 30 minutes. Cette méthode est reprise par MAXWELL (1959), par HARRIS et UHLE (1961) et par SMITH (1963) qui mesurent l'hyperactivité, provoquée par le D-amphétamine, pendant une heure.

Les méthodes de VAN ROSSUM et COLL. (1962), de THEOBALD et COLL. (1964) sont basées sur le même principe.

KNOLL (1961) se sert d'un appareil électronique très sensible, le "motimeter", pour enregistrer l'hypermotilité des souris, tandis que l'hyperagitation est étudiée à l'aide d'un actographe simple par DELPHAUT et COLL. (1958, 1963).

Les résultats obtenus dans ces différents tests ont été réunis dans le tableau V.

Tableau V :

Effet de substances sur l'hyperactivité amphotaminique des souris							
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Effet	Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie		
acide acétylsalicylique	5-100 150	p. o. p. o.	-30 -30	10 10	s. c. s. c.	0 --	FROMMEL et COLL. FROMMEL et COLL.
alimémazine	2,5-5	s. c.	-15	10(d-)	s. c.	0	DELPHAUT et COLL.
acétopromazine	2,5-5	s. c.	-15	10(d-)	s. c.	--	DELPHAUT et COLL.
aminopromazine	2,5-15	s. c.	-15	10(d-)	s. c.	0	DELPHAUT et COLL.
atropine	0,5-10	s. c.	-30	10	s. c.	-	FROMMEL et COLL.
bénactyzine	1-2 50-150	s. c. s. c.	-30 -15	10 10(d-)	s. c. s. c.	0/-- 0	FROMMEL et COLL. DELPHAUT et COLL.
chlorpromazine	0,25-0,5 1 1 2-10 2,5-10 5 5 10 1-3 1 2-5	s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. i. p. p. o. p. o.	-60 -30 -60 -30 -15 -30 x -30 -60 -30	4(d-) 10 4(d-) 10 10(d-) 5-20 2 30 6 10 10	s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. s. c. i. v. i. p. s. c. s. c.	0 0 -- -/- -- -- -- -- -- 0 -/- -/-	MAXWELL FROMMEL et COLL. MAXWELL FROMMEL et COLL. DELPHAUT et COLL. KNOLL TAESCHLER et CERLETTI MEIDINGER PIALA et COLL. FROMMEL et COLL. FROMMEL et COLL.

./, tableau V :

Effet de substances sur l'hyperactivité amphétaminique des souris						
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
chlordiazépoxide	10-30	s. c.	-30	10	s. c.	FROMMEL et COLL.
chlorprotixène	2	s. c.	-30	10	s. c.	FROMMEL et COLL.
désimipramine	1-2 20	i. p. i. p.	-15 -15	1 1	i. p. i. p.	THEOBALD et COLL. THEOBALD et COLL.
diéthazine	2,5-5	s. c.	-15	10(d-)	s. c.	DELPHAUT et COLL.
halopéridol	0,5-2	s. c.	-30	10	s. c.	FROMMEL et COLL.
harmaline	8	i. p.	-10	2(d-)	i. p.	HARRIS et UHLE
5-hydroxytryptamine	10	s. c.	-60	4(d-)	s. c.	MAXWELL
hydroxyzine	10 30-50 100-300	s. c. s. c. s. c.	-30 -30 -15	10 10 10(d-)	s. c. s. c. s. c.	FROMMEL et COLL. FROMMEL et COLL. DELPHAUT et COLL.
imipramine	2,5 20 30-100	i. p. i. p. s. c.	-15 -15 -30	1 1 10	i. p. i. p. s. c.	THEOBALD et COLL. THEOBALD et COLL. FROMMEL et COLL.
insidon	1-2 20	i. p. i. p.	-15 -15	1 1	s. c. i. p.	FROMMEL et COLL. THEOBALD et COLL.

... tableau V :

Effet de substances sur l'hyperactivité amphétaminique des souris						
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Auteurs
nom	dose mg, kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
iproniazide	30-50 30 50 10	s. c. s. c. s. c. i. p.	-30 -120 -120 x3jours	10 10 10 2(d-)	s. c. s. c. s. c. p. o.	FROMMEL et COLL. FROMMEL et COLL. FROMMEL et COLL. HARRIS et UHLE
isothazine	80-160	i. p.	-1440	2(d-)	p. o.	HARRIS et UHLE
lévomépromazine	2,5-5	s. c.	-15	10(d-)	s. c.	DELPHAUT et COLL.
méprobamate	2,5-5 100-200 200-800	s. c. p. o. p. o.	-15 -30 -60	10 10 10	s. c. s. c. s. c.	DELPHAUT et COLL. FROMMEL et COLL. DELPHAUT et COLL.
méthylpentynol	50-200	s. c.	-15	10	s. c.	DELPHAUT et COLL.
méthopromazine	2,5-10	s. c.	-15	10	s. c.	DELPHAUT et COLL.
α-méthyl-dopa	400	i. p.	-480/-4800	3-10	i. p.	SMITH
phénaglycodol	100-200	s. c.	-15	10	s. c.	DELPHAUT et COLL.
phénobarbital	10 30	s. c. p. o.	-30 -30	30 10	i. v. s. c.	MEIDINGER FROMMEL et COLL.
phénoxybenzamine	4,0	s. c.	-60	4(d-)	s. c.	MAXWELL
phentolamine	10	s. c.	-60	4(d-)	s. c.	MAXWELL

... tableau V :

Effet de substances sur l'hyperactivité amphotaminique des souris						
Substances étudiées				amphétamine (dl)	Effet	Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)			
pipéroxane	10	s. c.	-60	dose mg/kg	voie	
	2,5-5	s. c.	-15	4(d-)	s. c.	--
prochlorpérazine	2,5-100	s. c.	-15	10	s. c.	--
	10	s. c.	-30	30	i. v.	0
résérpine	0,5-5	s. c.	-15	10	s. c.	0
	1,5	s. c.	-60	4(d-)	s. c.	--
	5	s. c.	-120	20	s. c.	-
	5	i. p.	-180/-4880 x3jours	3-10	i. p.	+
thiazinamium	0,5 x2	i. p.	10-18	10-18	i. p.	0
	2,5-5	s. c.	-15	10(d-)	s. c.	0
thioridazine	2-5	s. c.	x	2	s. c.	-/-
trasentine	0,5-10	s. c.	-30	10	s. c.	0
triflupromazine	1-3	i. p.	-60	6	i. p.	-/-
Δ-yohimbine	10-25	p. o.	-60	10(d-)	s. c.	0

Explications au Tableau V :

- a) Effet : --- très forte diminution, voire même disparition de l'hyperactivité amphotaminique.
 -- forte diminution.
 - légère diminution.
 0 conservation.
 + augmentation.

b) Les substances ont été classées par ordre alphabétique; les doses ont été classées par ordre croissant.

Le moment de l'administration d'amphétamine est considéré comme $t = 0$.

(x) temps non précisé.

(d-) la forme dextrogyre de l'amphétamine a été administrée.

CHAPITRE III : L'influence de substances sur la toxicité de
l'amphétamine chez les souris groupées.

La toxicité de l'amphétamine varie considérablement suivant que les souris sont groupées ou isolées après administration de la drogue: elle est de 4 à 8 fois plus élevée chez les souris groupées que chez des souris isolées (GUNN et GURD, 1940 - CHANCE, 1946-1947 - LASAGNA et McCANN, 1957 - BURN et HOBBS, 1958 - SWINYARD et COLL., 1959-1961 - HOHN et LASAGNA, 1960 - DELPHAUT et COLL., 1963 - HARRIS et COLL., 1963 - LAL et COLL., 1963).

Cette toxicité est en relation directe avec l'activité motrice et la température corporelle (GREENBLATT, 1961 - ASKEW, 1961-1962 - HARDINGE et PETERSON, 1963). Elle augmente avec la température environnante (FINK et LARSON, 1962).

Le rôle des amines biogènes dans la production de cette hypertoxicité a été mis en évidence (HALPERN et COLL., 1962 - BEAUVALLET et COLL., 1963 - MOORE, 1963-1964).

Il est possible de diminuer cette toxicité par administration préventive de substances (LASAGNA et McCANN, 1957 - BURNS et HOBBS, 1958). L'influence exercée sur cette toxicité consiste dans la diminution de l'excitation mutuelle, provoquée par "l'agrégation" et de l'épuisement qui s'en suit. Cette méthode s'est révélée très utile à l'étude comparative de l'activité de substances.

Les résultats obtenus lors d'expériences basées sur cette méthode, figurent dans le tableau VI.

Tableau VI :

Effet de substances sur la toxicité amphétaminique chez les souris groupées						
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
alimémazine	12	s. c.	-60	14	s. c.	BIENFET et COLL., 1961
acétylsalicylate de Ca	100	i. p.	-30	20	i. p.	ASKEW, 1962
atropine	20-50	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	MAXWELL, 1959
	5	i. p.	-30, -45	30(d-)	i. p.	MOORE, 1964
azacyclonal	20-100	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	MAXWELL, 1959
bénactyzine	64	p. o.	-30	14-20	s. c.	BURN et HOBBS, 1958
	10-100	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	MAXWELL, 1959
brétylium	20	i. p.	-30, -45	30(d-)	i. p.	MOORE, 1964
butobarbital	100	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	MAXWELL, 1959
chlorpromazine	0.10	s. c.	-60	14-20	s. c.	BURN et HOBBS, 1958
	0.17-0.60	s. c.	-60	14-20	s. c.	BURN et HOBBS, 1958
	0.60	s. c.	-60	14	s. c.	LEVIS et COLL., 1961
	0.60	s. c.	-60	14	s. c.	BIENFET et COLL., 1961
	0.75	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	MAXWELL, 1959
	0.05-1	s. c.	-30	20	s. c.	LAPIN, 1962
	1.7	s. c.	-60	20-40	s. c.	LESLIE et MAXWELL, 1964
	2.5-5	s. c.	-30	20	s. c.	LAPIN, 1962

Effet de substances sur la toxicité amphétaminique chez les souris groupées							
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Effet	Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie		
diéthazine	50-100	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	--	MAXWELL, 1959
désimipramine	88	s. c.	-30	75	i. p.	--	THEOBALD et COLL., 1964
diphénylhydantoïne	200	p. o.	-30	97.5	i. p.	0	FINK et SWINYARD, 1962
	42-84	p. o.	-150	25	i. p.	--	FINK et SWINYARD, 1962
dixyrazine	5	s. c.	-60	14	s. c.	--	LEVIS et COLL., 1961
halopéridol	2	s. c.	0	225	s. c.	--	FROMMEL et COLL., 1964
5-hydroxytryptamine	3-300	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	0	MAXWELL, 1959
hydroxyzine	60	s. c.	-60	14	s. c.	--	LEVIS et COLL., 1961
	60	s. c.	-60	14	s. c.	--	BIENFET et COLL., 1961
	175	p. o.	-15	25	i. p.	--	FINK et SWINYARD, 1962
	400	p. o.	-30	97.5	i. p.	0	FINK et SWINYARD, 1962
imipramine	5-50	s. c.	-30	20	s. c.	0	LAPIN, 1962
	50	s. c.	-30	75	i. p.	--	THEOBALD et COLL., 1964
	62.5-100	s. c.	-30	20	s. c.	---	LAPIN, 1962
iproniazide	200	i. p.	-180	5	i. p.	+	HALPERN et COLL., 1963a
	100	i. p.	-720	15	i. p.	+	MOORE, 1964
L. S. D.	0.2-1.0	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	0	MAXWELL et COLL., 1959

... tableau VI :

Effet de substances sur la toxicité amphétaminique chez les souris groupées						
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
méprobamate	64 228 1000	p. o. p. o. p. o.	-30 -15 -30	14-20 25 97.5	s. c. i. p. i. p.	BURN et HOBBS, 1958 FINK et SWINYARD, 1962 FINK et SWINYARD, 1962
métaraminol	10	i. p.	-1440	30	i. p.	MOORE, 1964
méthaglycodol	100-126 159-200	i. g. i. g.	x x	26 26	i. p. i. p.	WEAVER et KERLEY, 1962 WEAVER et KERLEY, 1962
α-méthyl-dopa	100 200-500 400 400 400 400 400 400	i. p. i. p. i. p. i. p. i. p. i. p. i. p. i. p.	-180 -180 -180, -480 -1440, -4800 -14.400 -60 -1440	14 14 diverses diverses diverses 25 25	i. p. i. p. i. p. i. p. i. p. i. p. i. p.	HALPERN et COLL., 1963b HALPERN et COLL., 1963b SMITH, 1963 SMITH, 1963 SMITH, 1963 LAL et COLL., 1963 LAL et COLL., 1963
α-méthyl-m-tyrosine	400 400 500	i. p. i. p. i. p.	-180, -1440 -2880 -1440	25 25 30	i. p. i. p. i. p.	LAL et COLL., 1963 LAL et COLL., 1963 MOORE, 1964
méthylpentynol	64	s. c.	-30	14-20	s. c.	BURN et HOBBS, 1958
morphine	10-50	s. c.	-60	20-40(d-)	s. c.	MAXWELL, 1959
opipramol	36	s. c.	-30	75	i. p.	THEOBALD et COLL., 1964

./..... tableau VI :

Effet de substances sur la toxicité amphétaminique chez les souris groupées						
Substances étudiées				amphétamine (dl)		Auteurs
nom	dose mg/kg	voie	temps (minutes)	dose mg/kg	voie	
réserpine	5	i. p.	-180, -480 -1440	diverses	i. p.	SMITH, 1963
scopolamine	5	i. p.	-4800, -14400	diverses	i. p.	SMITH, 1963
syrosingopine	0.5	i. p.	-30, -45	30(d-)	i. p.	MOORE, 1964
thiopérazine	0.5-5	i. p.	-1440	30(d-)	i. p.	MOORE, 1964
thiopropazate	0.5	s. c.	-60	20-40	s. c.	LESLIE et MAXWELL, 1964
thioridazine	0.10-0.60	i. p.	-60	15(d-)	i. p.	STONE et COLL., 1960
triméthidinium	3.1-8.8	p. o.	-60	97.5	i. p.	SWINYARD et COLL., 1959
triflupromazine	50	i. p.	-30, -45	30(d-)	i. p.	MOORE, 1964
	1-1.6	i. p.	-30	100	p. o.	PIALA et COLL., 1959
	1.6-2.6	p. o.	-30	30	i. p.	PIALA et COLL., 1959
	2.4-6.1	p. o.	-30	97.5	i. p.	FINK et SWINYARD, 1962
	3.8	p. o.	-60	25	i. p.	FINK et SWINYARD, 1962
triméthadione	1000	p. o.	-30	97.5	i. p.	FINK et SWINYARD, 1962
	575-1150	p. o.	-90	25	i. p.	FINK et SWINYARD, 1962
thyroxine	5	i. p.	x3 jours	5-14	i. p.	HALPERN et COLL., 1963c

Explications au Tableau VI :

a) Effet : --- très forte réduction de la toxicité amphétaminique.

-- réduction considérable.

- réduction légère.

0 réduction nulle.

+ augmentation.

b) Les substances ont été classées par ordre alphabétique; les doses ont été classées par ordre croissant.

Le moment de l'administration de l'amphétamine est considéré comme $t = 0$.

(x) temps non précisé.

(d-) la forme dextrogyre de l'amphétamine a été administrée.

i. g. = voie intragastrique.

Conclusions :

1. L'inhibition de l'influence de l'amphétamine sur le comportement du rat.
 - Notons une activité prononcée pour les dérivés phénothiaziniques, tels que la chlorpromazine, la fluphénazine, la prochlorpérazine, la trifluopérazine et la thiopérazine.
 - Les substances hypnotiques ne deviennent actives qu'aux doses provoquant une prostration.
 - Parmi les drogues inactives nous relevons la réserpine.
 - L'imipramine et analogues ont tendance à potentialiser l'action de l'amphétamine à des petites doses, pour devenir faiblement inhibiteurs à des doses assez élevées.
2. L'inhibition de l'hyperactivité amphétaminique chez les souris.
Comme substances actives nous relevons
 - les dérivés phénothiaziniques acétopromazine, chlorpromazine, chlorprotixène, lévomépromazine, méthopromazine, prochlorpérazine, thioridazine, triflupromazine;
 - la réserpine;
 - le halopéridol;
 - la phénoxybenzamine, la phentalamine et la pipéroxane.
3. L'inhibition de la toxicité amphétaminique pour les souris groupées.
Pour certaines substances il a été possible de comparer l'action à l'activité de la chlorpromazine (CPZ = 1). Nous pouvons distinguer:
 - a. des drogues très actives: chlorprotixène (1), halopéridol (>6), perphénazine (1), réserpine (1-10), triflupromazine (1/2-1), thiopérazine (3), thioridazine (2/3), thiopropazate (6);
 - b. des drogues moins actives: dixyrazine (1/8), diphénylhydantoïne (1/25), imipramine (1/20), métaraminol (1/5), phénoxybenzamine (1/2-1/5), phentolamine (1/20), promazine (1/4-1/20).
4. Quelques drogues, comme l'iproniazide, la thyroxine, l' α -métyldopa, l'imipramine et analogues, sont capables de potentialiser l'action de l'amphétamine dans des conditions bien définies. Nous savons que ces substances interfèrent avec les catécholamines endogènes.

DEUXIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE.

1. METHODE

Le premier chapitre, qui rapporte les conditions expérimentales communes à tous les tests décrits au cours de ce travail, est suivi d'une étude du test de l'amphétamine chez le rat, test que nous avons employé pour examiner les séries de drogues à l'étude.

CHAPITRE I : Généralités.

- Animaux:

Lors de toutes nos expériences nous utilisons des rats blancs de race Wistar des deux sexes, provenant d'une souche homogène et pesant de 200 à 300 grammes.

- Conditions:

Les expériences se déroulent dans des locaux conditionnés (température de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, humidité relative de $65 \pm 15\%$).

Les rats y sont amenés 2 heures à l'avance et placés dans des cages de séjour individuelles où une nourriture solide standardisée et de l'eau leur sont accessibles jusqu'au commencement du test.

Les "cages d'observation" sont des cages individuelles de $24 \times 20 \times 12$ cm. Le fond de la cage est couvert de copeaux de bois et une des parois verticales est de matière transparente afin de permettre l'observation. L'emplacement des cages est tel qu'un rat ne peut entrevoir l'autre.

- Solutions:

Chaque substance à l'essai a été examinée au point de vue pureté chimique (98 % au moins) et est administrée en solution aqueuse, préparée la veille par le département d'analyse chimique.

La quantité injectée est de 10 ml par kg de poids pour les injections par voie souscutanée, de 2 ml par kg pour les injections par voie intraveineuse. Les substances à l'étude sont administrées par voie s.c. en séries géométriques de doses 0.0025, 0.0050, 0.01.....40, 80, 160 mg/kg.

Les flacons étant numérotés l'observateur ignore aussi bien la substance que la dose.

- Résultats:

Pour chaque substance active nous avons calculé la valeur ED_{50} , la dose qui provoque un effet chez 50 % des animaux, ainsi que les limites fiduciaires suivant la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (1949).

CHAPITRE II : Description du test de l'amphétamine chez les rats.

L'effet d'une injection intraveineuse de 10 mg par kg de poids d'amphétamine (base, égal à 13.6 mg/kg de sulfate) provoque chez le rat, entre autres phénomènes de stimulation, un état de mâchonnement forcé qu'on observe chez 99 % des rats de contrôle. Notre test est basé sur l'observation de ce mâchonnement.

- Déroulement du test:

Nous employons des rats mâles d'un poids variant entre 230 et 280 grs. Une expérience comporte l'examen de 4 substances au moins (injection par voie s. c.) et d'un groupe de contrôle (eau physiologique par voie s. c.). Une même dose est administrée à un ou plusieurs groupes de 3 rats. L'amphétamine, préparée le jour même de l'essai, est administrée par voie i. v. (veine caudale latérale) à la dose uniforme de 10 mg/kg.

Après l'administration simultanée de la drogue à l'essai et de l'amphétamine les animaux sont placés dans les cages d'observation. 55 et 65 minutes plus tard l'observateur en charge, seul admis dans le local du test, note la manifestation ou l'absence du mâchonnement pour chaque rat, observé pendant une minute au moins.

- Critère:

L'absence du mâchonnement au moins une fois lors des deux observations consécutives, est considérée comme un effet de la substance.

- Résultats:

Le rapport du nombre de rats à qui le mâchonnement fait défaut sur le nombre de rats employés est établi pour chaque dose, ce qui nous permet de calculer la valeur AmD_{50} , la dose à laquelle une inhibition du phénomène est observée chez 50 % des animaux. L' AmD_{50} est exprimée en milligrammes par kilo de poids.

CHAPITRE III : Critique de la méthode.

- Définition de la dose de 10 mg/kg:

45 rats furent injectés avec des doses de 40, 20, 10, 5 et 2.5 mg/kg d'amphétamine par voie i. v. (9 rats par dose) et observés pendant une heure et demi. Les résultats fournis dans le tableau VII nous montrent qu'à la dose de 10 mg/kg les phénomènes de piloérection, d'exophtalmie et de mâchonnement stéréotypé se manifestent chez tous les rats. Ce dernier phénomène (mâchonnement) qui se manifeste très clairement, de plus est facilement contrôlable et c'est la raison qui a déterminé notre choix de critère.

En effet après 15 à 20 minutes ces rats se mirent à mâchonner sans cesse et à grignoter les copeaux de bois et cela sans interruption durant toute la période d'observation.

Le fait qu'aux doses supérieures à 10 mg/kg le phénomène de mâchonnement est perturbé chez certains rats par des manifestations toxiques et subtoxiques (voir Tableau VII), alors qu'aux doses inférieures à 10 mg/kg ce mâchonnement fait défaut chez certains animaux, justifie la sélection de la dose de 10 mg/kg.

- Phénomène du mâchonnement:

Il revient à HORNACK (1874, cité par AMSLER, 1923) d'avoir été le premier à faire mention du mâchonnement chez les lapins après administration d'apomorphine. Ce même phénomène est également observé chez d'autres rongeurs, incapables de vomir et est accompagné d'excitabilité et d'agitation (AMSLER, 1923 - JANSSEN, NIEMEGEERS et JAGENEAU, 1960).

Plusieurs essais sur les rats et les cobayes ont fait conclure à AMSLER (1923) que le mâchonnement et l'agitation après administration d'apomorphine ne sont pas d'origine corticale mais pourraient résulter d'une stimulation du "corps strié". DRESSE et NIEMEGEERS (1961), ne voyant pas apparaître de tachyphylaxie après administration répétée d'apomorphine, ont émis l'hypothèse d'un effet direct de cette drogue.

Il ressort de différentes études effectuées chez le chat, le chien et le singe que diverses structures nerveuses répondent à une stimulation par des mouvements de mastication; très souvent ces mouvements

vont de pair avec d'autres automatismes alimentaires (SOULAIRAC, 1958). L'association de ces phénomènes ne s'est pas établie au cours de nos expériences.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier en détail la nature du mâchonnement forcé provoqué par l'amphétamine ni d'identifier les structures responsables de son apparition. Mais il nous semble que le mâchonnement, tout en n'étant pas spécifique pour l'amphétamine, est un phénomène résultant d'une stimulation des centres nerveux par la drogue.

Tableau VII :

Observation pendant une période de 90 minutes de 45 rats traités à l'amphétamine par voie intraveineuse					
Phénomènes	40 mpk	20 mpk	10 mpk	5 mpk	2.5 mpk
dyspnée	2/9	0	0	0	0
museau écumeux	3/9	0	0	0	0
mortalité	3/9	0	0	0	0
cris	4/9	3/9	0	0	0
agitation de la tête	4/9	9/9	0	0	0
convulsions cloniques	7/9	0	0	0	0
position couchée	7/9	3/9	0	0	0
mouvements de recul	7/9	3/9	0	0	0
straub	9/9	5/9	0	0	0
tremblement	9/9	7/9	0	0	0
sursaut	9/9	8/9	5/9	4/9	4/9
motricité augmentée	9/9	9/9	7/9	3/9	1/9
reniflement	6/9	6/9	8/9	6/9	0
mâchonnement	6/9	6/9	9/9	4/9	0
piloérection	9/9	9/9	9/9	5/9	3/9
exophtalmie	9/9	9/9	9/9	6/9	5/9

II. LES RESULTATS

Nous avons réuni ici les résultats obtenus dans le test de l'amphétamine chez le rat.

Après avoir relaté l'ensemble des valeurs de contrôle enregistrées au cours de la période d'expériences, nous présentons les résultats des substances actives en même temps que leur structure chimique. L'activité est exprimée en AmD_{50} (mg/kg), la dose provoquant un effet chez 50 % des animaux, dont nous rapportons les limites fiduciaires ($P = 0,05$) - (LITCHFIELD et WILCOXON, 1949).

1. Dérivés phénothiaziniques et analogues (Tableaux VIII-IX).
2. Dérivés butyrophénoniques (Tableaux X à XIV).
3. Les morphiniques (Tableau XV).
4. Un stimulant du Système Nerveux Central (Tableau XVI).

Dans un dernier chapitre nous avons réuni les substances inactives n'appartenant pas aux groupes 1 à 3 précédents.

Il est à noter que quelques drogues ont été classées dans les groupes (1) et (2) à cause de l'analogie qu'elles présentent avec certains dérivés de ces deux groupes. D'un point de vue purement chimique ces drogues seraient à classer séparément. Il s'agit 1° des substances chlorprotixène et prothipendyl, classées avec les dérivés phénothiaziniques, 2° des drogues anisopirol, R 3929, spiramide et isospirilène, classées avec les dérivés butyrophéno-

CHAPITRE I : Valeurs de contrôle.

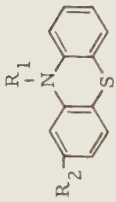
Sur 650 rats, ayant servi de contrôle au cours de quelques 217 expériences qui se sont échelonnées sur une période d'environ quatre ans, 643 animaux, soit 98.92 %, ont présenté le mâchonnement lors des deux observations consécutives.

Le tableau ci-dessous donne le détail de ces résultats et justifie amplement le choix de critère et de dose que nous avons établi au cours des expériences préliminaires.

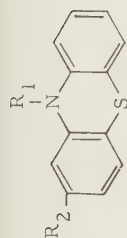
Mâchonnement stéréotypé observé après administration simultanée d'amphétamine 10 mg/kg i. v. et de NaCl 9 ‰ s. c.		
Temps d'observation après injections (minutes)	Nombre de rats chez qui le mâchonnement a été observé (total: 650)	%
55	644	99.08
65	644	99.08
lors des 2 observations	643	98.92

CHAPITRE II : Les substances actives.

Tableau VIII :



nom générique	Dérivés phénothiaziniques				
	structure chimique (I)		activité		
	R ₁	R ₂	sel	AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S fS n
thiopropazate	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OCOCH ₃)	Cl	2 HCl	.087 (.060-.13)	1.89 1.39 48
fluphénazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH)	CF ₃	2 HCl	.10 (.076-.14)	1.40 1.16 27
thiopérazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -NMe ₂)	SO ₂ -NMe ₂	2-CH ₃ -SO ₃ H	.13 (.090-.19)	1.81 1.25 45
perphénazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH)	Cl	2 HCl	.16 (.11-.24)	1.65 1.47 36
triflupérazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)	CF ₃	2 HCl	.25 (.18-.35)	2.12 1.45 72
triflupromazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂)	CF ₃	HCl	.28 (.18-.42)	2.11 1.24 54
prochlorpérazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂)	Cl	2 HCl	.47 (.33-.66)	1.85 1.35 48
chlorpromazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂)	Cl	2 HCl	1.1 (.60-1.9)	3.54 2.30 60



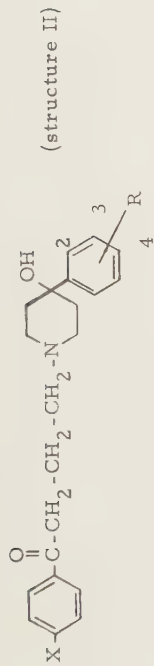
(structure I)

Dérivés phénothiaziniques						
nom générique	structure chimique (I)			activité		
	R ₁	R ₂	sel	AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	n fS
pipamazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CONH ₂	Cl	base	1.1 (.72-1.7)	1.62	1.29 36
acétopromazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	COCH ₃	maléate	2.1 (1.4-3.1)	1.70	1.34 27
lévomépromazine	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	OCH ₃	1 HCl	2.2 (1.2-3.9)	2.41	1.79 30
méthopromazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	OCH ₃	base	6.0 (3.7-9.7)	1.84	1.77 18
alimémazine	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	dl-1/2 tartrate	29 (13-63)	3.86	3.10 30
promazine	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	HCl	32 (19-53)	3.57	2.04 60
prométhazine	CH ₂ -CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂	H	dl HCl	> 160		18
mépazine	-CH ₂ -	H	HCl	> 160		6

Tableau IX :

Substances proches du dérivé phénothiazinique chlorpromazine.					
nom générique	structure chimique	activité			
		Amd ₅₀ et limites mg/kg	S	fS	n
chlorprotixène	 $\text{cis-CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	1.5 (0.79-2.8)	4.64	2.33	24
prothipendyl	 $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	35 (21-53)	1.51	1.30	21

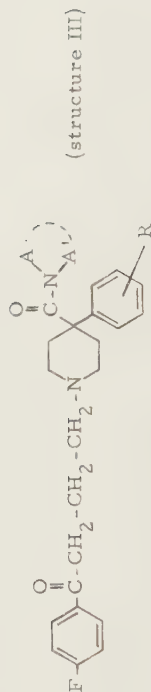
Tableau X :



Dérivés butyrophénoniques							
No. de série	nom générique	structure chimique (II)			activité		
		X	R	sel	Amd ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS n
R 1658	mopérone x	F	4-CH ₃	HCl	.023 (.016-.033)	1.75	1.34 39
R 2498	tripéridol xx	F	3-CF ₃	HCl	.025 (.013-.048)	2.25	1.97 24
R 2439	-	F	3-CH ₃	HCl	.029 (.015-.053)	3.63	2.41 39
R 1625	halopéridol	F	4-Cl	base	.038 (.022-.067)	3.42	1.88 60
R 1532	-	H	4-Cl	base	.043 (.027-.068)	1.65	1.39 33
R 2842	-	F	4-OCH ₃	base	.050 (.036-.070)	1.66	1.26 33
R 1616	-	F	4-F	HCl	.080 (.050-.13)	2.04	1.86 18
R 1589	-	F	H	HCl	.15 (.090-.24)	1.69	1.61 27
R 1600	-	H	4-F	HCl	.16 (.11-.22)	1.35	1.20 18
R 1472	-	H	H	HCl	.44 (.19-1.00)	2.79	2.20 36

(x) mopérone = méthylpéridol.
 (xx) tripéridol = trifluopéridol (nom générique actuel).

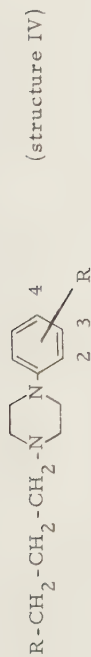
Tableau XI :



Dérivés butyrophenoniques (suite)									
No. de série	nom générique	structure chimique (III)			activité				
		NAA'	R	sel	AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS	n	
R 2940	-	N(CH ₃) ₂	4-CH ₃	base	.060 (.044-.082)	1.41	1.16	27	
R 2935	-		H	base	.078 (.053-.12)	2.09	1.71	27	
R 3201	halopéridide		3-Cl	(COOH) ₂	.092 (.066-.13)	1.51	1.21	42	
R 2963	méthylpéridide		3-CH ₃	base	.096 (.066-.14)	1.50	1.34	27	
R 2962	amipérone ^x	N(CH ₃) ₂	4-Cl	base	.11 (.062-.21)	2.16	2.00	24	

(x) amipérone = parapéridide.

Tableau XII :



Dérivés butyrophénoniques (suite)						
No. de série	nom générique	structure chimique (IV)			activité	
		R	R'	sel	AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S fS n
R 2159 ^x	anisopirol		2-OCH ₃	dl-base	.083 (.051-.13)	2.13 1.32 36
R 3929 ^x	-		2-OCH ₃	dl-base	.20 (.11-.37)	2.57 2.25 24
R 2028 ^{xx}	fluanisone		2-OCH ₃	2 HCl	.27 (.19-.38)	2.16 1.46 60
R 1892	butropipazone		H	base	1.3 (.80-2.0)	1.99 1.50 18
R 2001	-		H	2 HCl	4.0 (1.8-8.8)	6.25 3.65 48

(x) Les substances R 2159 (anisopirol = haloisol) et R 3929 sont des alcools dérivés des structures butyrophénoniques.

(xx) fluanisone = haloanisone.



Dérivés butyrophénoniques (suite)						
No. de série	nom générique	structure chimique (V)		activité		
		R	sel	AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS n
R 1516	trabuton	H	HCl	.90 (.68-1.2)	1.48	1.27 18
R 1647	anisopéridone	CH ₃ O	HCl	.94 (.62-1.4)	1.96	1.44 66

Tableau XIV:

Dérivés butyrophenoniques (suite)						
No. de série	nom générique	structure chimique	activité			
			AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0,05)	S	fS	n
R 5808	spiramide ^x		.016 (.011-.024)	1.63	1.20	21
		HCl				
R 5147	spiropéridol		.020 (.013-.030)	1.66	1.25	60
		base				
R 4584	benpéridol		.027 (.019-.039)	1.38	1.13	21
		HCl.H ₂ O				

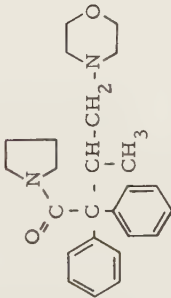
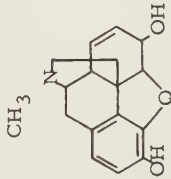
(x) La drogue spiramide (structure phénoxypropylique) est proche du spiropéridol.

Dérivés butyrophénoniques (suite)							
No. de série	nom générique	structure chimique	activité				
				AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS	n
R 0109	isospirilène ^x		base	.032 (.022-.047)	1.63	1.25	27
R 4749	dropéridol		base, H ₂ O	.036 (.028-.047)	1.26	1.10	18
R 1830	-		HCl	.42 (.20-.87)	3.60	2.85	30

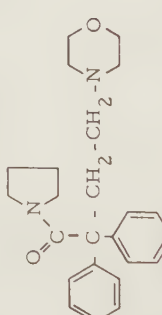
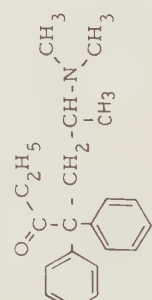
(x) La drogue isospirilène (structure phénylpenténique) est proche du spiropéridol.

Dérivés butyrophénoniques (suite)					
No. de série	nom générique	structure chimique	activité		
			Amd ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS n
R 2569	-		.70 (.45-1.1)	1.99	1.79 27
R 3241	-		1.1 (.72-1.7)	1.94	1.70 24
R 2493	-		2.5 (1.6-3.9)	2.00	1.56 24
R 3264	-		5.0 (3.4-7.3)	2.74	1.53 84

Tableau XV :

Les morphiniques						
No. de série	nom générique	structure chimique	dI HCl	activité		
				AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS n
R 1406	phénopéridine		dI HCl	.27 (.18-.40)	1.42	1.30 18
R 875	dextromoramide		d-base	.50 (.34-.74)	1.63	1.31 24
	morphine		HCl. 3 H ₂ O	1.7 (.78-3.7)	2.65	2.35 30

./. tableau XV :

Les morphiniques (suite)						
No. de série	nom générique	structure chimique	activité			
			AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS	n
R 3365	péritamide		3.3 (2.3-4.7)	1.91	1.56	36
R 530	démémoramide		8.0 (5.4-12)	1.61	1.31	24
-	méthadone		8.2 (5.9-11)	1.67	1.16	36

./.. tableau XV :

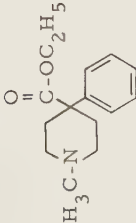
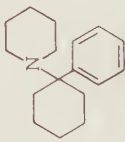
Les morphiniques (suite)					
No. de série	nom générique	structure chimique	activité		
			AmD ₅₀ mg/kg (P = 0.05)	S	fS n
-	péthidine	 <chem>CC(=O)OC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C3CCN(C)CC3</chem>	20 (13-31)	2.03	1.86 18

Tableau XVI :

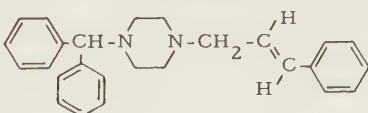
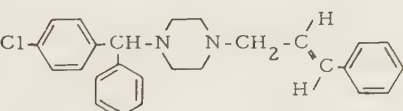
Stimulant du système nerveux central					
nom générique	structure chimique	activité			
		AmD ₅₀ et limites mg/kg (P = 0.05)	S	fS	n
phencyclidine	 <chem>C1CCN(C1C2CCCCC2)C3=CC=CC=C3</chem>	4.1 (2.3-7.5)	2.75	1.99	33
	HCl				

CHAPITRE III : Les substances inactives.

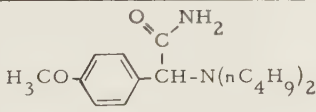
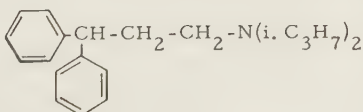
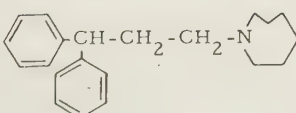
Nous avons étudié une série de substances qui se sont révélées inactives dans le test de l'amphétamine et nous les avons examinées à des doses allant de 40 à 160 mg/kg suivant la toxicité de chaque drogue. Pour chaque substance l'essai a porté sur 6 à 18 rats.

Ci-dessous nous avons groupé ces substances.

1. Les antihistaminiques

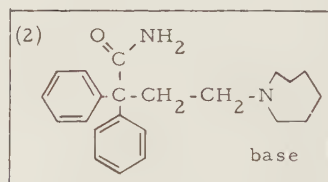
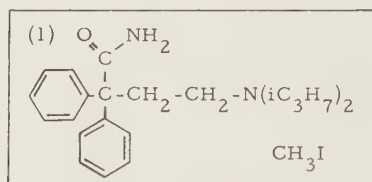
No. de série	nom générique	structure chimique	sel
R 516	cinnarizine		trans-2 HCl
R 522	chlorcinnarizine		trans-base
	diphenhydramine		HCl

2. Les papavériniques

No. de série	nom générique	structure chimique	sel
R 5	ambucétamide (= dibutamide)		base
R 253	diisopromine		HCl
R 725	prozapine (= hexadiphane)		HCl

3. Les atropiniques

Atropine, bénactyzine, hexaméthamide ⁽²⁾, isopropamide iodide ⁽¹⁾ et scopolamine.

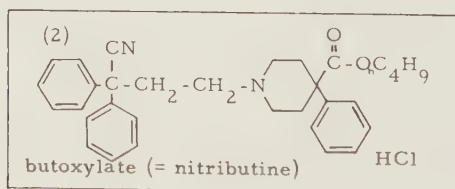
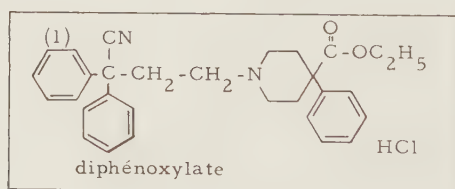


4. Les barbituriques

pentobarbital et phénobarbital.

5. Les autres substances

diph noxylate ⁽¹⁾, hydroxyzine, imipramine, méprobamate, butoxylate ⁽²⁾, phenmétrazine et 1-phényl-2-pyrrolidino-pentane.



III. DISCUSSION DES RESULTATS

La revue de la littérature dans la première partie a mis en évidence l'importance attribuée en psychopharmacologie à la démonstration d'une inhibition pharmacodynamique de l'effet stimulant de l'amphétamine. En effet de nombreux auteurs ont consacré toute une série d'études à l'évaluation, par des méthodes diverses, de cette inhibition. La plupart de ces recherches ont été faites sur la souris, probablement pour des raisons pratiques. Il est assez inattendu que, parmi toutes les substances examinées, nous rencontrons relativement peu de substances connues pour leur action spécifique sur le système nerveux central c. à. d. des neuroleptiques. Six de ces substances seulement ont fait l'objet d'une étude sur le rat; une vingtaine de ces dérivés a été examinée sur la souris.

L'intérêt suscité par l'introduction actuelle de ces neuroleptiques en clinique ne peut pourtant qu'accentuer l'importance de l'étude de l'action antagoniste discutée. Il est vrai que les méthodes utilisées ne sont ni faciles ni maniables et ne se prêtent guère à l'examen de grandes séries de produits.

Vu donc d'une part l'importance de l'évaluation aisée de l'action antagoniste de substances à l'égard de l'effet central de l'amphétamine et les inconvénients des méthodes existantes d'autre part, nous avons estimé qu'il soit d'un intérêt actuel de mettre au point un test facile et d'examen courant.

Pour être valable ce test se doit d'être aussi sélectif que les méthodes courantes. Son utilité ne fera qu'accroître si un rapport peut être établi entre l'activité d'une drogue dans ce test et son activité neuroleptique en clinique.

Ces deux problèmes sont abordés dans cette partie.

CHAPITRE I : Les dérivés phénothiaziniques et analogues.

A. Activité pharmacologique et thérapeutique

1. Dans le tableau XVII nous avons comparé le pouvoir d'action de ces substances à l'activité de la chlorpromazine (CPZ = 1). Ce rapport (PR) entre les valeurs AmD_{50} ($\mu\text{mol/kg}$) et les limites fiduciaires ont été établies suivant la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (1949).

La plupart de ces substances sont actives.

Parmi les douze dérivés phénothiaziniques dont nous avons pu comparer nos résultats (exprimés en PR) à ceux relevés dans la littérature, sont d'une activité analogue les drogues acétopromazine, chlorpromazine, chlorprotixène, lévomépromazine, prochlorpérazine, thiopérazine et triflupérazine. Alors que la triflupromazine et la perphénazine sont plus actives, la promazine est moins active chez nous que chez les auteurs cités. Nos résultats confirment l'inactivité de la prométhazine et de l'alimémazine, la dernière étant peu active dans nos expériences.

2. Un grand nombre de dérivés phénothiaziniques et analogues a été examiné en clinique psychiatrique par HAASE (1964) d'une façon quantitative. Ces données nous ont permis d'évaluer l'activité thérapeutique (dose journalière p.o.), comparée à la chlorpromazine (PR_1) et de la confronter, pour douze de ces dérivés, aux résultats obtenus dans le test de l'amphétamine (PR = rapport d'activité et limites fiduciaires).

Activité comparée à la chlorpromazine (= 1)				
substance	PR ₁ (clinique)	PR ₂ (pharmacologie)		
fluphénazine	50	16 (8.3 - 31)		3
thiopérazine	50	19 (9.5 - 38)		1
triflupérazine	15-16	6 (3.1 - 12)		5
thiopropazate	7.5	18 (9.0 - 36)		2
perphénazine	7.5	9.1 (4.5 - 18)		4
prochlorpérazine	3.8-5.0	2.8 (1.4 - 5.5)		7
triflupromazine	2.0-2.7	4.3 (2.1 - 8.8)		6
chlorpromazine	1	1		9
chlorprotixène	0.75-0.80	0.72 (0.33 - 1.3)		9
lévomépromazine	0.75-0.80	0.52 (0.23 - 1.2)		10
prothipendyl	0.75-0.80	0.03 (0.01 - 0.66)		11
promazine	0.10-0.67	0.03 (0.01 - 0.67)		12

Non seulement nous remarquons que le rapport d'activité en clinique est assez comparable à celui obtenu dans notre test, mais en plus il n'est pas sans intérêt de constater que, pour la plupart de ces drogues, les doses effectives administrées par jour en clinique (p.o.), sont du même ordre de grandeur que les doses qui provoquent un effet chez 50 % des animaux dans le test de l'amphétamine (figure 2).

La corrélation significative qui existe entre ces données cliniques et nos résultats en pharmacologie est retrouvée dans la figure 4b.

Figure 2

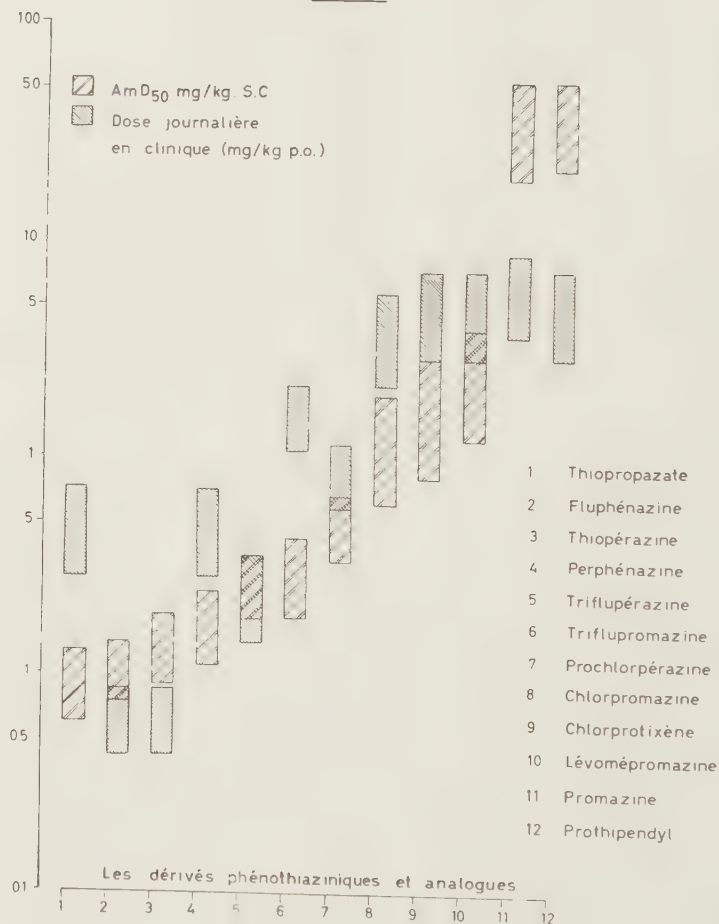
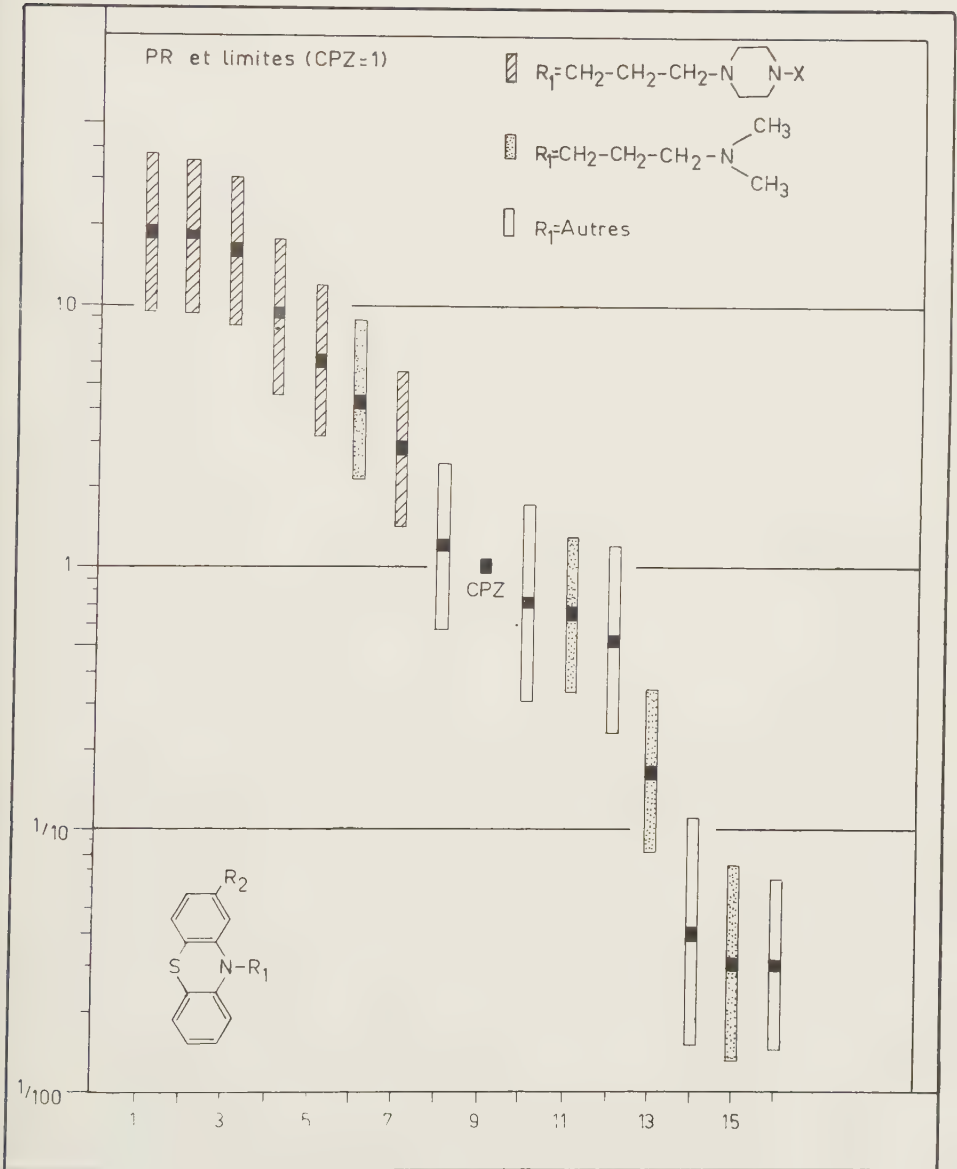


Figure 3: Pouvoir d'action comparé à la Chlorpromazine (CPZ=1)



3. Parmi les substances très actives ($AmD_{50} < 0.50 \text{ mg/kg}$)

nous trouvons thiopérazine > thiopropazate > fluphénazine > perphénazine > triflupérazine > triflupromazine > prochlorpérazine (activité exprimée en $\mu\text{mol/kg}$).

Il s'agit de neuroleptiques typiques plus actifs que la chlorpromazine en clinique et qui accusent des effets secondaires parkinsoniens (BRILL, 1958 - DELAY et COLL., 1959 - KLINE, 1959 - CATTEL et MALITZ, 1960 - AYD, 1960 - New and Nonofficial Drugs, 1961).

Un deuxième groupe comprend la chlorpromazine et les drogues qui démontrent une activité de même ordre de grandeur ($AmD_{50} : 1-2.5 \text{ mg/kg}$): pipamazine > chlorpromazine > chlorprotixène > acétopromazine > lévomépromazine.

L'activité neuroleptique de ces substances est accompagnée d'un effet sédatif et ce n'est qu'aux doses plus élevées qu'on rencontre des symptômes extrapyramidaux. Les effets secondaires qui peuvent limiter les doses en clinique sont du type autonome (BROUSSOLLE et ROSIER, 1959 - DELAY et COLL., 1959 - KLINE, 1959 - New and Nonofficial Drugs, 1961).

Substances peu actives ($AmD_{50} > 5 \text{ mg/kg}$): méthopromazine > alimémazine* > promazine > prothipendyl.

Chez ces neuroleptiques faibles qui n'ont que très peu de tendance à provoquer des effets parkinsoniens, les symptômes autonomes deviennent inévitables, lorsque les doses sont augmentées en clinique (ZOILA et COLL., 1959 - KLINE, 1959 - AYD, 1960 - CATTEL et MALITZ, 1960 - New and Nonofficial Drugs, 1961).

Substances inactives: la mépazine, le dérivé le moins actif en thérapeutique (AYD, 1960) et la prométhazine, substance antihistaminique.

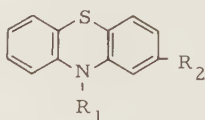
(*) alimémazine = triméprazine.

Tableau XVII :

Pouvoir d'action comparé à la chlorpromazine des dérivés phénothiaziniques et analogues				
substance	AmD ₅₀ et limites ($\mu\text{mol/kg}$)	PR _{CPZ} et limites	SR	fSR
thiopérazine	0.16 (0.11 - 0.24)	19 (9.5 - 38)	1.96	2.36
thiopropazate	0.17 (0.12 - 0.24)	18 (9.0 - 36)	1.87	2.45
fluphénazine	0.20 (0.15 - 0.27)	16 (8.3 - 31)	2.53	2.34
perphénazine	0.34 (0.23 - 0.51)	9.1 (4.5 - 18)	2.15	2.50
triflupérazine	0.52 (0.37 - 0.73)	6.0 (3.1 - 12)	1.66	2.50
triflupromazine	0.72 (0.48 - 1.1)	4.3 (2.1 - 8.8)	1.67	2.36
prochlorpérazine	1.1 (0.78 - 1.6)	2.8 (1.4 - 5.5)	1.91	2.42
pipamazine	2.5 (1.6 - 3.9)	1.2 (0.58 - 2.5)	2.19	2.40
chlorpromazine	3.1 (1.7 - 5.6)	1		
chlorprotixène	4.3 (2.3 - 8.1)	0.72 (0.30 - 1.7)	1.34	3.28
acétopromazine	4.7 (3.3 - 6.9)	0.65 (0.33 - 1.3)	2.08	2.42
lévomépromazine	6.0 (3.4 - 11)	0.52 (0.23 - 1.2)	1.47	2.76
méthopromazine	19 (12 - 31)	0.16 (0.08 - 0.34)	1.92	2.75
alimémazine	78 (36 - 170)	0.04 (0.02 - 0.11)	1.09	3.95
promazine	100 (60 - 168)	0.03 (0.01 - 0.07)	1.01	3.00
prothipendyl	111 (69 - 178)	0.03 (0.01 - 0.06)	2.34	2.39
mépine	> 460	< 0.007		
prométhazine	> 500	< 0.006		

B. Structure et activité

L'activité dans le test de l'amphétamine est liée à deux facteurs, la constitution de la chaîne latérale (R_1) et la présence d'un substituant sur le noyau (R_2).



1. La chaîne latérale (R_1)

- a. L'absence d'une chaîne droite à trois carbones rend la substance inactive, comme c'est le cas pour la mépazine et la prométhazine.

$R_2 = H$	mépazine	prométhazine
R_1		

- b. L'activité des diméthylaminopropyl-phénothiazines est variable. Le pipamazine, au noyau pipéridiné, est aussi actif que la chlorpromazine.
 - c. Les dérivés de la série des pipérazinopropyl-phénothiazines sont particulièrement actifs (Figure 3). Les 5 substances les plus actives parmi les dérivés phénothiaziniques sont pipérazinées: thiopérazine, thiopropazate, fluphénazine, perphénazine et triflupérazine.
- ### 2. Substituant fixé sur le noyau phénothiazinique (R_2) - (Tableau XVIII)
- a. La présence d'un substituant fait accroître l'activité de 5 à 143 fois. Vis-à-vis de la promazine ($R_2 = H$) l'activité est de 143 fois plus grande pour la triflupromazine ($R_2 = CF_3$), 32 fois pour la chlorpromazine ($R_2 = Cl$), 21 fois pour l'acétopromazine ($R_2 = COCH_3$) et 5 fois pour la méthopromazine ($R_2 = OCH_3$). La lévomépromazine ($R_2 = OCH_3$) est 13 fois plus active que l'alimémazine ($R_2 = H$).

b. Cette influence variable varie d'un substituant à l'autre:



Tableau XVIII :

Influence du substituant (R_2) sur l'activité des dérivés phénothiaziniques			
substance	R_1	R_2	PR (CPZ=1)
triflupromazine	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$	CF_3	4.3
chlorpromazine		Cl	1
acétopromazine		COCH_3	0.65
méthopromazine		OCH_3	0.16
promazine		H	0.03
lévomépromazine	$\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$	OCH_3	0.52
alimémazine		H	0.04
thiopérazine	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	$\text{SO}_2\text{N}(\text{Me})_2$	19
triflupérazine		CF_3	6
prochlorpérazine		Cl	2.8
fluphénazine	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	CF_3	16
perphénazine		Cl	9.1

CHAPITRE II : Les dérivés butyrophénoniques

A. Activité pharmacologique et thérapeutique

Dans le tableau XIX nous avons comparé le pouvoir d'action de ces substances à l'activité de la chlorpromazine, tout comme pour les dérivés phénothiaziniques (Rapport entre les AmD_{50} en $\mu\text{mol/kg}$ et limites fiduciaires).

Les 29 dérivés butyrophénoniques examinés sont tous actifs à l'exception de l'acépérone. La grande majorité de ces drogues est beaucoup plus active que la chlorpromazine.

Pour le halopéridol, seule substance de cette série à avoir été citée dans la littérature pharmacologique revue, une inhibition complète est rapportée après 0.50 à 2 mg/kg, sans toutefois que des doses inférieures ont été essayées. La dose provoquant un effet de 100 % dans notre test est de 0.08 mg/kg.

- Six de ces dérivés ont été examinés en clinique par HAASE (1964), notamment les drogues spiropéridol, benpéridol, tripéridol, halopéridol, mopérone et floropipamide, ce qui nous a permis d'établir leur activité thérapeutique comparée au halopéridol (doses journalières p.o.). Pour ce qui concerne la fluanisone nous avons retenu les résultats obtenus par DELAY (1961). Dans le tableau suivant ces données (PR_1) sont confrontées aux résultats obtenus dans le test de l'amphétamine (PR_2 = rapport d'activité et limites fiduciaires).

Activité comparée au halopéridol (= 1)				
substance	PR_1 (clinique)	PR_2 (pharmacologie)		
spiropéridol	6.7 -10	1.77	(0.89 -3.50)	1
benpéridol	6.7 -10	1.17	(0.60 -2.29)	4
tripéridol	3.3 - 4.3	1.27	(0.54 -2.97)	3
halopéridol	1	1		5
mopérone	0.24- 0.30	1.56	(0.80 -3.04)	2
fluanisone	0.10- 0.19	0.12	(0.062 -0.23)	6
floropipamide	0.010-0.012	0.0074	(0.0039-0.0142)	7

Le rapport d'activité thérapeutique de ces drogues, comparée au halopéridol, est assez comparable à celui obtenu dans notre test, sauf pour la mopérone.

En outre la figure 4a permet de constater que les doses quotidiennes en clinique (mg/kg p.o.) sont du même ordre de grandeur que les doses provoquant un effet chez 50 % des animaux dans le test de l'amphétamine.

Dans la figure 4b nous avons comparé l'AmD₅₀ à la dose journalière thérapeutique (en mg/kg p.o.), telle qu'elle a été définie par HAASE (1964), et ceci pour un ensemble de 19 dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques. Les données de DELAY (1961) nous ont fourni la dose clinique de la fluanisone. Les deux points, dose faible et dose forte, ont permis de tracer, pour chaque drogue, une ligne, désignant la dose clinique active. On peut voir qu'il existe une corrélation positive prononcée entre les données cliniques et les résultats de notre test ($\rho : 0.927$; $P : < 0.001$ suivant SPEARMAN).

3. Parmi le groupe de substances très actives ($\text{AmD}_{50} \leq 0.11$ mg/kg $\text{PR}_{\text{CPZ}} = 1 > 10$) nous trouvons:
 - le halopéridol (R 1625): prototype de cette série chimiquement nouvelle, qui a été introduit en thérapeutique neuroleptique par DIVRY et COLL. (1958, 1959a). Ce neuroleptique majeur a un spectre d'application thérapeutique fort intéressant (délires, hallucinations, agitations). Il accuse des effets extrapyramidaux prononcés.
 - le tripéridol (R 2498): qui est deux fois plus actif que le halopéridol et dont le champ d'activité est comparable à celui des neuroleptiques en général, trouve également un intérêt dans le traitement d'autisme de par sa propriété excitatrice psychique (DIVRY et COLL., 1960a);
 - la mopérone (= méthylpéridol = R 1658), chimiquement très proche du R 1625, démontre une activité thérapeutique dans des cas de troubles de l'humeur, dans certaines formes d'hébéphrénie et dans des syndromes catatoniques akinétiques (UYTTERSCHAUT et JACOBS, 1962).

- le halopéridide (R_3201): neuroleptique majeur qui possède une action thérapeutique semblable au halopéridol et dont la grande activité antipsychotique est notée (COLLARD, 1961).
- le méthylpéridide (R_2963) qui est 2 fois moins actif que le halopéridol comme neuroleptique et se fait remarquer par ses effets contre l'agitation psychomotrice (DIVRY et COLL., 1960b).

10 substances ont une activité de 1 à 8 fois l'activité de la chlorpromazine ($AmD_{50} = 0.15-1.1 \text{ mg/kg}$). Parmi ces dérivés citons:

- le fluanisone (= haloanisone = R_2028): qui tout comme le halopéridol démontre une action favorable sur les hallucinations. Comme tous les neuroleptiques elle est sédatrice vis-à-vis de l'agitation psychotique; par son action "désinhibitrice" elle se rapproche des composés pipérazinés phénothiaziniques (DELAY et COLL., 1960). Son activité serait à comparer à celle de la chlorpromazine (DEBERDT, 1960).
- l'anisopéridone (R_1647), neuroleptique moins actif que le halopéridol qui trouve son intérêt dans le traitement des angoisses et des états dépressifs (DIVRY et COLL., 1959b).

Parmi les 6 substances moins actives que la chlorpromazine ($AmD_{50} > 1.1 \text{ mg/kg}$) nous trouvons:

- le butropipazone (R_1892): essentiellement un sédatif, dont les indications thérapeutiques se situeraient dans les états d'agitation anxieuse et les psychoses séniles (WAELEKENS, 1959 - résultats non publiés).
- le floropipamide (= dipipérone = R_3345): neuroleptique faible, apparaissant comme un régulateur du rythme du sommeil (BOBON et COLL., 1961). Les effets secondaires du type extrapyramidal sont peu intenses et peu fréquents, mais une hypotension est notée.

- l'acépérone (= acétabutone = R 3248): sans action antagoniste, est néanmoins un neuroleptique faible. En pharmacologie cette drogue s'annonce comme un hypotenseur. (SCHAPER et JAGENEAU, 1961).

Parmi des dérivés récents, dont certains sont encore à l'étude en clinique, citons:

- le dropéridol (R 4749), dont le grand intérêt dans la technique de la neuroleptanalgesie est connu (JAQUENOUD et COLL., 1963);
- le benpéridol (R 4584), qui influence favorablement les états d'agitation psychomotrice et les troubles caractériels (CHATAGNON et CHATAGNON, 1964);
- le spiropéridol (R 5147), qui possède une activité antipsychotique comparable à celle du halopéridol, tout en étant plus puissant (BOBON et COLL., 1963);
- la spiramide (R 5808) et l'isospirilène (R 6109) qui s'annoncent comme deux neuroleptiques puissants, utiles aux malades schizophréniques (HAASE, 1964).

Figure 4a

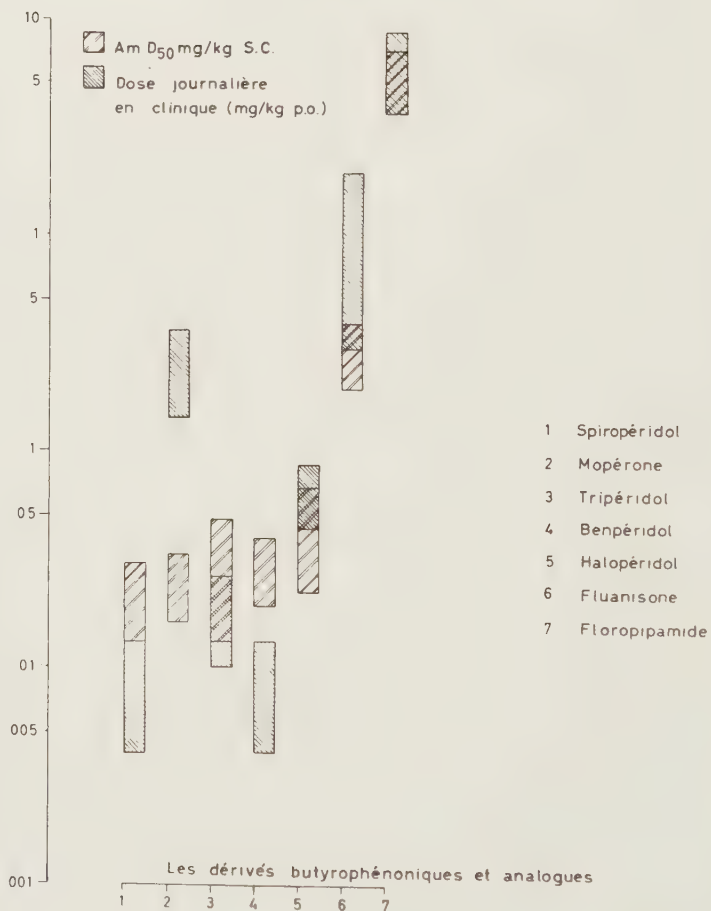


Figure 4 b

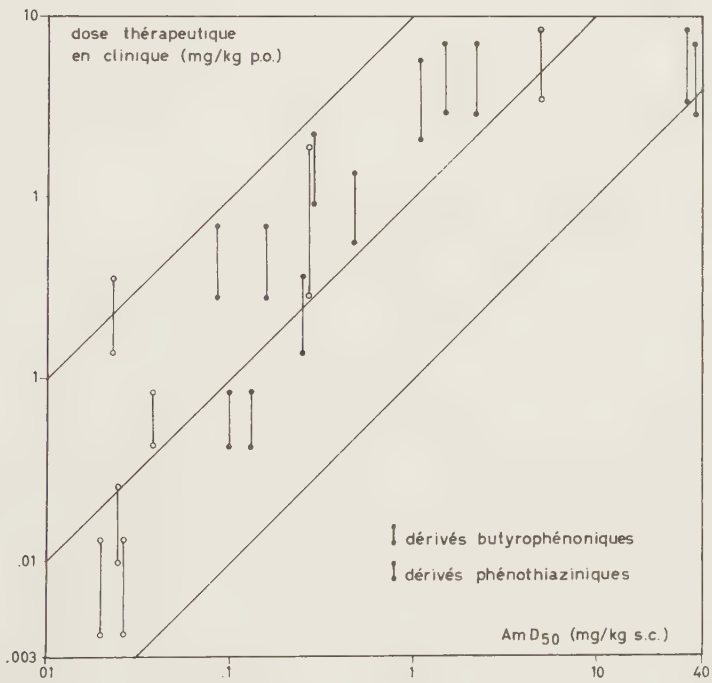


Figure 5. Pouvoir d'action comparé à la Chlorpromazine (CPZ = 1)

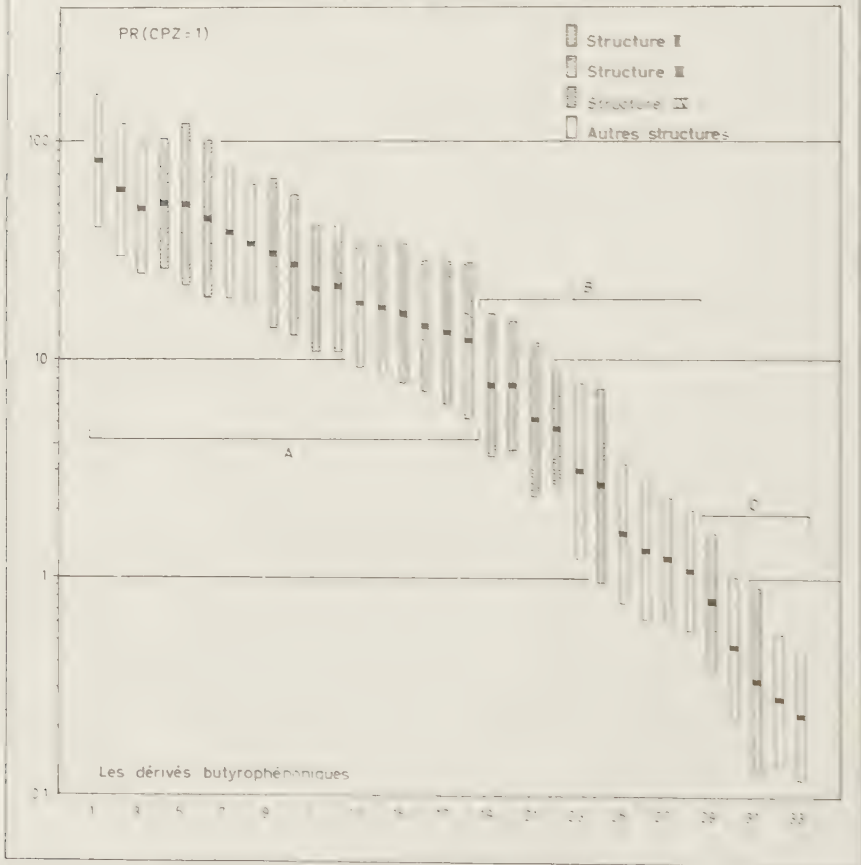


Tableau XIX :

Pouvoir d'action comparé à la chlorpromazine des dérivés butyrophénoniques (C.P.Z. = 1)					
substance	Amd ₅₀ et limites (μ mol/kg)	struc- ture	PR et limites	SR	fSR
R 5808 - spiramide	0.04 (0.03- 0.06)		82 (41 - 170)	2.17	2.35
R 5147 - spiropéridol	0.05 (0.03- 0.08)		61 (30 - 123)	2.13	2.37
R 4584 - benpéridol	0.06 (0.04- 0.09)		52 (25 - 100)	2.57*	2.32
R 1658 - mopérone*	0.06 (0.04- 0.09)	II	52 (26 - 103)	2.03	2.42
R 2498 - tripéridol	0.06 (0.03- 0.11)	II	52 (22 - 124)	1.57	2.92
R 2439	0.07 (0.04- 0.13)	II	44 (19 - 103)	1.03	3.36
R 6109 - isospirilène	0.08 (0.06- 0.12)		39 (19 - 78)	2.17	2.37
R 4749 - dropéridol	0.09 (0.07- 0.12)		34 (18 - 65)	2.81*	2.31
R 1625 - halopéridol	0.10 (0.06- 0.18)	II	31 (4 - 69)	1.04	2.85
R 1532	0.11 (0.07- 0.17)	II	28 (13 - 59)	2.15	2.45
R 2842	0.14 (0.10- 0.20)	II	22 (11 - 43)	2.13	2.38
R 2940	0.15 (0.11- 0.21)	III	21 (11 - 41)	2.51*	2.33
R 3201 - halopéridide	0.17 (0.12- 0.24)	III	18 (9.2 - 35)	2.34	2.35
R 2935	0.18 (0.12- 0.27)	III	17 (8.5 - 34)	1.69	2.70
R 1616	0.20 (0.13- 0.32)	II	16 (7.6 - 34)	1.74	2.82
R 2963 - méthylpéridide	0.22 (0.15- 0.32)	III	14 (7.0 - 28)	2.36	2.42
R 2159 - anisopirol*	0.23 (0.14- 0.37)	IV	13 (6.1 - 28)	1.66	2.40

(*) = manque de parallélisme.

(*) : mopérone = méthylpéridol; anisopirol = haloisol.

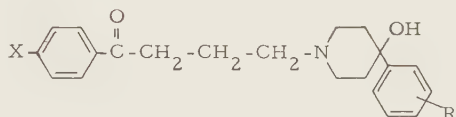
.. tableau XIX :

Pouvoir d'action comparé à la chlorpromazine des dérivés butyrophénoniques (C. P. Z. = 1)					
substance	AmD ₅₀ et limites (μ mol/kg)	structure	PR et limites	SR	fSR
R 2962 - amipérone*	0,26 (0,14- 0,48)	II	12 (5,2 - 28)	1,63	2,95
R 1589	0,40 (0,25- 0,65)	II	7,7 (4,6 - 16)	2,09	2,61
R 1600	0,42 (0,30- 0,59)	II	7,4 (3,8 - 15)	2,62*	2,35
R 3929	0,59 (0,32- 1,10)	IV	5,3 (2,3 - 12)	1,38	3,20
R 2028 - fluanisone*	0,63 (0,44- 0,90)	IV	4,9 (2,5 - 10)	1,64	2,50
R 1830	1,0 (0,48- 2,10)		3,1 (1,20- 7,90)	1,02	3,80
R 1472	1,20 (0,53- 2,70)	II	2,6 (0,95- 7,20)	1,27	3,15
R 2569	1,73 (1,10- 2,70)		1,6 (0,75- 3,30)	1,78	2,76
R 1647 - anisopéridone	2,5 (1,70- 3,80)	V	1,3 (0,63- 2,70)	1,81	2,48
R 1516 - trabuton	2,7 (2,10- 3,60)	V	1,2 (0,63- 2,30)	2,38*	2,39
R 3241	2,09 (2 - 4,70)		1 (0,49- 2,10)	1,82	2,68
R 1892 - butropipazone	4,0 (2,60- 6,30)	IV	0,77 (0,37- 1,60)	1,78	2,52
R 2493	6,65 (4,30-10)		0,47 (0,23- 1,00)	1,77	2,56
R 2001	9,07 (4,10-20)	IV	0,34 (0,13- 0,90)	1,77	4,00
R 3264	11 (7,50-16)		0,28 (0,14- 0,56)	1,29	2,55
R 3345 - floropipamide*	13 (9,40-18)		0,24 (0,12- 0,47)	2,64*	2,31
R 3248 - acépérone*	> 101		< 0,03		

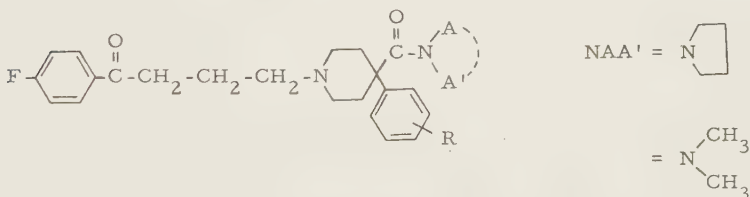
(*) = manque de parallélisme. (x): amipérone = parapéridide; fluanisone = haloanisone; floropipamide = dipipérone; acépérone = acétabutone.

B. Structure et activité

1. Parmi les butyrophénones s'avèrent très actives les analogues du halopéridol.



Six des substances les plus actives parmi les dérivés butyrophénoniques appartiennent à la série du halopéridol et sont de 22 à 52 fois plus actives que la chlorpromazine (figure 5). Les dérivés pyrrolidinamidés ou diméthylamidés sont également très actifs; les 5 substances de cette série sont de 12 à 21 fois plus actives que la chlorpromazine.

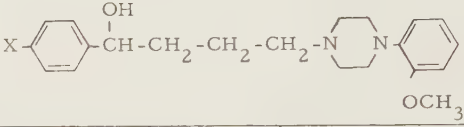


Les autres dérivés butyrophénoniques sont d'une activité variable.

Notons que quelques dérivés récents, de structures diverses, sont très actifs (de 52 à 82 fois l'activité de la chlorpromazine).

2. La fluoruration en position para (X) augmente l'activité.

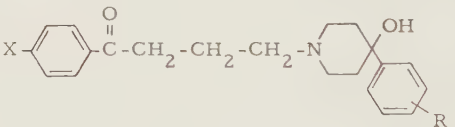
substance	X	R	PR (CPZ = 1)
halopéridol	F	4-Cl	31
R 1532	H	4-Cl	28
R 1616	F	4-F	16
R 1600	H	4-F	7.4
R 1589	F	H	7.7
R 1472	H	H	2.6

		
substance	X	PR (CPZ = 1)
anisopirol	F	13
R 3929	H	5.3

3. Dans le groupe du halopéridol nous voyons que la présence d'un halogène (R) sur le groupe phényl augmente l'activité: les drogues mopérone, tripéridol, R 2439, halopéridol et R 1616 sont plus actives que le R 1589 (sans halogène). Le R 1532 est plus actif que le R 1472.

Cette influence variable varie d'un substituant à l'autre:



Influence du substituant (R) sur l'activité des dérivés butyrophénoniques			
			
substance	X	R	PR (CPZ = 1)
mopérone	F	4-CH ₃	52
tripéridol	F	3-CF ₃	52
R 2439	F	3-CH ₃	44
halopéridol	F	4-Cl	31
R 2842	F	4-OCH ₃	22
R 1616	F	4-F	16
R 1589	F	H	7.7
R 1532	H	4-Cl	28
R 1472	H	H	2.6

CHAPITRE III : Les substances morphiniques.

La morphine, aussi bien que les produits de synthèse, succédanés de la morphine, revèlent une certaine activité dans le test de l'amphétamine. Pour comparer l'activité de ces substances à l'effet "analgésique", nous avons eu recours au test décrit par JANSSEN et COLL. (1963). La valeur ED₅₀, que nous rapportons ici, signifie la dose (en mg/kg s. c.) qui, pour 50 % des rats, allonge le temps de réaction (> 15 secondes) provoquée par une stimulation thermique qui est appliquée une heure après l'administration des drogues. Le tableau qui suit nous montre une certaine analogie.

Activité des substances morphiniques		
substance	activité "analgésique" (ED ₅₀ mg/kg et limites)	activité "antiamphtaminique" (AmD ₅₀ mg/kg et limites)
phénopéridine	0.20 (0.13- 0.30)	0.27 (0.18- 0.40) (1)
dextromoramide	0.33 (0.24- 0.45)	0.50 (0.34- 0.74) (2)
méthadone	1.92 (1.31- 2.82)	8.20 (5.90-11.0) (6)
morphine	4.30 (2.62- 7.05)	1.70 (0.78- 3.70) (3)
piritramide	4.70 (3.03- 7.29)	3.30 (2.30- 4.70) (4)
démémoramide	14.3 (9.50-21.5)	8.00 (5.40-12.0) (5)
péthidine	13.9 (8.69-22.0)	20.0 (13.0 -31.0) (7)

Les 2 substances les plus actives sont la phénopéridine et le dextromoramide (Palfium).

La phénopéridine (R 1406): appartenant à la série des composés de la norpéthidine, est un puissant analgésique, environ 6 fois plus actif que la morphine en thérapeutique (NILSSON et JANSSEN, 1961). Son grand intérêt dans la technique de la neuroleptanalgesie a été démontré (DE CASTRO et MUNDELEER, 1961).

Le dextromoramide (R 875): est connu pour son activité analgésique élevée et sa valeur en anaesthésie.

La piritramide (R 3365), qui est légèrement moins active dans ce test, comme c'est d'ailleurs le cas pour la morphine, appartient à la série des diphenylpropylamines. Sa puissance analgésique est de deux fois celle de la morphine en clinique (DE CASTRO et DUPONT, 1962).

Trois autres analgésiques, le démémoramide (R 530), analogue du dextromoramide et analgésique actif en pharmacologie, la méthadone et la péthidine, sont peu actifs.

CHAPITRE IV : Un stimulant du S. N. C.

La phencyclidine (Sernyl ^(R)) drogue hallucinogène, est 5 fois moins active que la Chlorpromazine dans le test de l'amphétamine.

Tableau XX:

Pouvoir d'action comparé à la chlorpromazine d'un stimulant du S. N. C. (CPZ = 1)				
substance	AmD ₅₀ et limites (μ mol/kg)	PR _{CPZ} et limites	SR	fSR
phencyclidine	15 (8.2-27)	0.21 (0.09-0.48)	1.29	2.95

CHAPITRE V : Les substances inactives.

Toute une série d'autres substances, citées ci-dessous, sont inactives, ce qui confirme les résultats de la littérature. En effet, nous avons relevé la faible activité ou l'inactivité des substances atropine, barbituriques, bénactyzine, hydroxyzine, imipramine, méprobamate, ainsi que de la substance antispasmodique Trasentine.

- Les antihistaminiques

Le cinnarizine (R 516), (BARRET et ZOLOV, 1960).

Le chlorcinnarizine (R 522).

Le diphenhydramine.

- Les papavériniques

L'ambucétamide (= dibutamide = R 5), (CARPENTIER et JANSSEN, 1955).

Le diisopromine (R 253), (CHARBONNIER, 1958).

La prozapine (= hexadiphane = R 725), (GAUSSEN, 1962).

- Les atropiniques

L'isopropamide jodide (R 79), (MULLIE, 1956a-b).

Le hexaméthamide (R 658), (DE DULLEN et BARBIER, 1963).

Le bénactyzine.

La scopolamine.

L'atropine.

- Les barbituriques

Le pentobarbital.

Le phénobarbital.

- Autres substances

Le diphénoxyate (R 1132), (FRASER et COLL., 1961) - antidiarrhéique de synthèse.

L'hydroxyzine.

L'imipramine.

Le méprobamate.

Le butoxyate (= nitributine = R 1319), l'analogue du diphénoxyate.

Le phenmétrazine.

L'1-phényl-2-pyrrolidino-pentane, un stimulant des centres nerveux.

TROISIEME PARTIE

ETUDE COMPARATIVE DES RESULTATS

Dans le cadre des recherches pharmacodynamiques sur le terrain des neuroleptiques, nous utilisons toute une série de tests sur rats qui sont d'usage courant dans notre laboratoire et nous aident à apprécier l'action d'une substance en psychopharmacologie.

Quatre tests employés fréquemment sont notamment le test de l'apomorphine, le test de la tryptamine, le test de l'influence sur le poids (ΔW) et le test d'inhibition d'un réflexe conditionné (jumping box).

Nous avons examiné dans cette partie si le test de l'amphétamine est aussi sélectif, ou même plus sélectif pour les neuroleptiques que les quatre tests cités plus hauts.

Dans les pages suivantes chaque test est traité séparément, d'abord pour ce qui concerne les méthodes, ensuite pour ce qui est des résultats.

I. METHODES

CHAPITRE I : Le test de l'apomorphine

Dans cette méthode nous enregistrons une forte activité pour les neuroleptiques qui provoquent des effets secondaires parkinsoniens (JANSSEN et COLL., 1960).

Après une injection de 1.25 mg/kg d'apomorphine HCl (i. v.) les rats commencent à renifler, à lècher pour tomber peu après dans un état de contrainte de mâchonnements et d'agitation motrice, phénomènes assez comparables à ceux observés dans le test de l'amphétamine que nous venons de décrire. Différemment de ce que nous avons observé dans le test de l'amphétamine, le mâchonnement apomorphinique se caractérise ici par un temps de latence et une durée plus courte.

Sur un total de 486 rats de contrôle traités à l'apomorphine (1.25 mg/kg i. v.) le mâchonnement stéréotypé a été observé chez 470, soit 97 %, rats au cours des trois observations consécutives (5, 10 et 20 minutes après administration), ce qui l'a fait choisir comme critère.

Technique

Des rats mâles sont employés. Après administration de la substance à l'essai (s. c.) les rats sont remis dans leurs cages de séjour individuelles. Une heure après chaque rat reçoit une dose uniforme de 1.25 mg/kg d'apomorphine HCl (i. v.) et est placé dans une cage d'observation. 5, 10 et 20 minutes plus tard la manifestation ou l'absence du mâchonnement est notée pour chaque rat après une minute d'observation.

Présentation des résultats

L'absence du phénomène du mâchonnement au moins une fois lors des 3 observations est appelée un effet de la drogue; la valeur ApD_{50} (en mg/kg) est la dose qui provoque une inhibition chez 50 % des rats.

CHAPITRE II : Le test de la tryptamine

Les convulsions, provoquées par la tryptamine, sont antagonisées par certains dérivés phénothiaziniques (TEDESCHI et COLL., 1959). Cette action antagoniste pourrait, d'après l'auteur, être localisée dans le S. N. C.

L'injection intraveineuse de 40 mg/kg de Tryptamine HCl provoque chez le rat une série de symptômes qui se manifestent immédiatement. Par ordre de fréquence d'apparition nous observons la convexité anormale de l'échine, le phénomène de Straub, l'exophtalmie, les convulsions bilatérales cloniques des pattes antérieures, le tremblement du corps, les mouvements de recul et la perte d'équilibre. La disparition éventuelle des symptômes provoqués par la tryptamine est un indice de la propriété antagoniste d'une substance. D'après TEDESCHI et COLL. (1959) nous avons choisi comme critère la disparition des réactions convulsives des pattes antérieures. Ce symptôme est remarqué chez 98 % des rats sur un total de 323 rats et de plus s'avère facilement contrôlable.

Technique

A 10 heures du matin la substance à l'essai est administrée (s. c.) et les rats sont remis dans leurs cages individuelles. Quatre heures plus tard chaque rat reçoit une dose uniforme de 40 mg/kg de tryptamine HCl (i. v.) et est placé immédiatement dans une cage d'observation (26 x 25 x 20 cm) où la manifestation ou l'absence de chaque symptôme décrit est notée.

Présentation des résultats

Nous appelons TD₅₀ (mg/kg) la dose qui fait disparaître les convulsions cloniques des pattes antérieures chez 50 % des rats.

CHAPITRE III : Le test de l'influence sur le poids (ΔW).

L'effet des neuroleptiques dans ce test se traduit par une inhibition de la consommation alimentaire et en même temps de la valeur ΔW , qui représente l'augmentation du poids d'un rat pesé avant et après une période limitée d'alimentation.

Des rats d'un poids de 190 à 250 grs vivent dans des cages métalliques individuelles où ils ne reçoivent de la nourriture qu'entre 10 et 12 heures du matin et où l'eau leur est accessible pendant toute la journée. Après un entraînement de 2 à 3 semaines ils ont appris à manger endéans cette période de 2 heures une quantité suffisante de nourriture pour assurer un gain de poids régulier et constant de ± 15 grs. Les rats sont pesés avant (W_1) et après (W_2) cette période d'alimentation. Nous nommons ΔW la différence entre W_1 et W_2 . La valeur ΔW n'a une signification qu'en la comparant, pour chaque rat, au chiffre obtenu lors des jours de contrôle.

Technique

Après deux jours de contrôle la substance à l'essai est injectée (s. c.) le troisième jour à un groupe de cinq rats trente minutes avant la période d'alimentation. La valeur ΔW est déterminée pour chaque rat et la moyenne est établie pour les cinq rats.

Présentation des résultats

Cette moyenne obtenue le jour de l'expérience, est exprimée en pourcent de la moyenne des valeurs ΔW obtenues aux jours de contrôle. Par WD_{50} nous comprenons la dose qui fait diminuer cette moyenne de 50 %.

CHAPITRE IV : Le test d'inhibition d'un réflexe conditionné (jumping box).

Ce test, inspiré de la méthode classique de WARNER (1932) et décrit en détail par JANSSEN et NIEMEGEREERS (1961), est employé couramment pour l'étude des neuroleptiques (HIGH et COLL., 1960 - TAESCHLER et COLL., 1960 - BOISSIER, 1961). Il a été constaté à plusieurs reprises que les neuroleptiques majeurs suppriment l'évitement à des doses ne produisant aucune perturbation du tonus neuromusculaire (IRWIN, 1961 - JANSSEN et NIEMEGEREERS, 1961 - NIEMEGEREERS, 1962).

Technique

L'appareil est une cage rectangulaire divisée en 2 compartiments par une barrière d'une hauteur de 15 cm. Le fond de la cage est constitué par une grille qui peut être chargée séparément pour chaque compartiment. Le cycle débute avec le bruit d'un haut-parleur (stimulus avertisseur) dont la durée maximum est de 15 secondes. Ce bruit est interrompu dès que le rat saute dans l'autre compartiment; c'est la réponse exacte d'évitement (réponse conditionnée).

Si cette réponse n'est pas fournie endéans la période de 15 secondes l'avertissement est suivi du choc électrique d'une durée maximum de 45 secondes, qui est interrompu quand l'animal saute dans l'autre compartiment; c'est la réponse d'échappement (réponse non-conditionnée). Des rats conditionnés à 100 % reçoivent 3 doses standard de la substance de référence (halopéridol) et 3 doses d'une substance à l'essai (s. c.) à des intervalles d'une semaine suivant un carré latin. La suppression éventuelle du conditionnement est constaté 1, 5 et 25 heures après administration.

Présentation des résultats

La valeur BD (en mg/kg), indiquant la dose d'une substance qui supprime la réponse conditionnée chez environ 50 % des animaux, est évaluée suivant une méthode non-paramétrique d'analyse statistique (JANSSEN et NIEMEGEREERS, 1961).

II. LES RESULTATS

Pour chacun de ces quatre tests nous avons procédé de façon analogue. Nous avons établi le rapport (PR) entre la valeur ED_{50} (la dose en mg/kg donnant un effet chez 50 % des animaux dans le test considéré) et l' AmD_{50} (en mg/kg) pour chaque substance examinée, rapport qui nous permet d'avoir une idée de l'activité relative de la substance. Sauf pour le test du "jumping box" (valeur BD calculée d'après une méthode non-paramétrique) nous avons calculé les limites de ce PR. Dans les tableaux XXI à XXIII qui reproduisent ces rapports entre les résultats du test de l'apomorphine (ApD_{50}), de la tryptamine (TD_{50}), du test " ΔW " (WD_{50}), du "jumping box" (BD) d'une part, et les résultats du test de l'amphétamine (AmD_{50}) d'autre part, nous avons groupé les substances comme suit:

- les dérivés phénothiaziniques (Tableau XXI)
- les dérivés butyrophénoniques (Tableau XXII)
- les dérivés morphiniques (Tableau XXIII)

Les figures 6 à 9 présentent les relations qui existent entre ces pouvoirs comparés et l'activité "anti-amphétaminique".

Pour la clarté de l'exposé nous avons divisé les neuroleptiques en 4 groupes suivant la valeur du PR. Un premier groupe comprend les substances plus actives dans le test de l'amphétamine que dans le test considéré ($PR > 1$). Dans un autre groupe nous retrouvons les drogues qui ont une activité analogue dans les deux tests ($PR \sim 1$).

Les substances moins actives dans le test de l'amphétamine que dans le test étudié forment un troisième groupe ($PR < 1$).

Les substances inactives dans un ou dans les deux tests sont traitées dans un dernier groupe (PR non établi).

Tableau XXI :

Les dérivés phénothiaziniques et analogues					
Dénomination	ApD ₅₀ /AmD ₅₀	TD ₅₀ /AmD ₅₀	WD ₅₀ /AmD ₅₀	BD/AmD ₅₀	
	PR et limites	PR et limites	PR et limites	PR	PR
thiopropazate	1.7 (1.0 - 2.8)	12 (6.7 - 20)	3.3 (1.7 - 6.3)		3.5
fluphénazine	1.3 (0.84- 1.9)	24 (11 - 53)	2.5 (1.2 - 5.5)		1.9
thiopérazine	3.6 (2.0 - 6.5)	192 (110 -336)	4.6 (2.4 - 9.0)		3.1
perphénazine	2.0 (1.2 - 3.4)	7.1 (4.2 - 12)	1.1 (0.52- 2.3)		1.9
triflupérazine	2.2 (1.4 - 3.5)	33 (19 - 59)	1.2 (0.71- 2.0)		1.2
triflupromazine	6.2 (3.8 -10)	3.1 (1.4 - 6.7)	3.2 (1.8 - 5.7)		2.9
prochlorpérazine	4.3 (2.3 - 7.4)	5.0 (2.8 - 8.8)	6.2 (3.3 -12)		3.2
chlorpromazine	5.9 (2.9 -12)	1.2 (0.59- 2.4)	2.0 (1.0 - 4.0)		1.5
pipamazine	8.8 (3.8 -18)	0.78 (0.37- 1.7)	2.3 (1.1 - 4.9)		1.4
chlorprotixène	27 (13 -58)	0.15 (0.07- 0.33)	1.8 (0.60- 5.2)		1.1
acétopromazine	6.7 (4.2 -11)	2.8 (1.4 - 5.5)	1.4 (0.56- 3.5)		0.95
lévomépromazine	11 (5.0 -24)	1.8 (0.90- 3.4)	0.59 (0.23- 1.5)		1.4
méthopromazine	>6.7	1.4 (0.80- 2.5)	0.73 (0.33- 1.6)		0.67
alimémazine	>1.4	0.16 (0.06- 0.42)	0.30 (0.08- 1.1)		0.21
promazine	>5.1	0.60 (0.25- 1.4)	0.37 (0.16- 0.88)		0.64
prothipendyl	>1.2	0.67 (0.34- 1.3)	0.45 (0.16- 1.3)		0.30
prométhazine	-	<0.13	<0.03		< 0.38

Tableau XXII :

Les dérivés butyrophénoniques					
No. série et dénomination	ApD ₅₀ /AmD ₅₀	TD ₅₀ /AmD ₅₀		WD ₅₀ /AmD ₅₀	BD/AmD ₅₀
	PR et limites	PR et limites		PR et limites	PR
R 5808 - spiramide	2,0 (1,1 - 3,8)	64 (40 - 104)		7,0 (3,5 - 14)	3,1
R 5147 - spiropéridol	3,0 (2,0 - 6,4)	31 (14 - 67)		4,0 (2,4 - 6,8)	1,0
R 4584 - benpéridol	1,7 (0,98 - 2,9)	185 (112 - 306)		2,3 (1,7 - 4,4)	1,9
R 1658 - mopérone	11 (6,6 - 17)	201 (77 - 529)		12 (5,8 - 24)	8,6
R 2498 - tripéridol	1,2 (0,60 - 2,4)	25 (11 - 59)		3,2 (1,4 - 7,40)	2,6
R 2439	14 (7,2 - 29)	152 (65 - 355)		20 (8,3 - 49)	5,2
R 6109 - isospirilène	0,88 (0,53 - 1,45)	37 (19 - 69)		2,7 (1,4 - 5,3)	1,6
R 4749 - dropéridol	1,9 (1,3 - 2,8)	278 (182 - 425)		5,0 (2,4 - 11)	0,83
R 1625 - halopéridol	5,0 (2,3 - 11)	43 (22 - 85)		7,1 (3,4 - 15)	2,6
R 1532	9,8 (4,6 - 21)	84 (33 - 209)		11 (5,7 - 21)	7,0
R 2842	14 (7,3 - 26)	252 (151 - 421)		17 (9,8 - 28)	12
R 2940	2,5 (1,5 - 4,2)	328 (115 - 935)		9,3 (5,3 - 16)	12
R 2935	2,8 (1,0 - 7,6)	26 (14 - 49)		12 (6,9 - 19)	15
R 1616	4,9 (2,7 - 9,1)	45 (21 - 97)		5,0 (2,7 - 9,30)	6,3
R 2159 - anisopirol	23 (11 - 45)	60 (31 - 118)		7,0 (3,4 - 14)	4,8
R 3201 - halopéridide	1,9 (1,2 - 2,9)	13 (6,8 - 26)		3,2 (1,9 - 5,20)	1,6

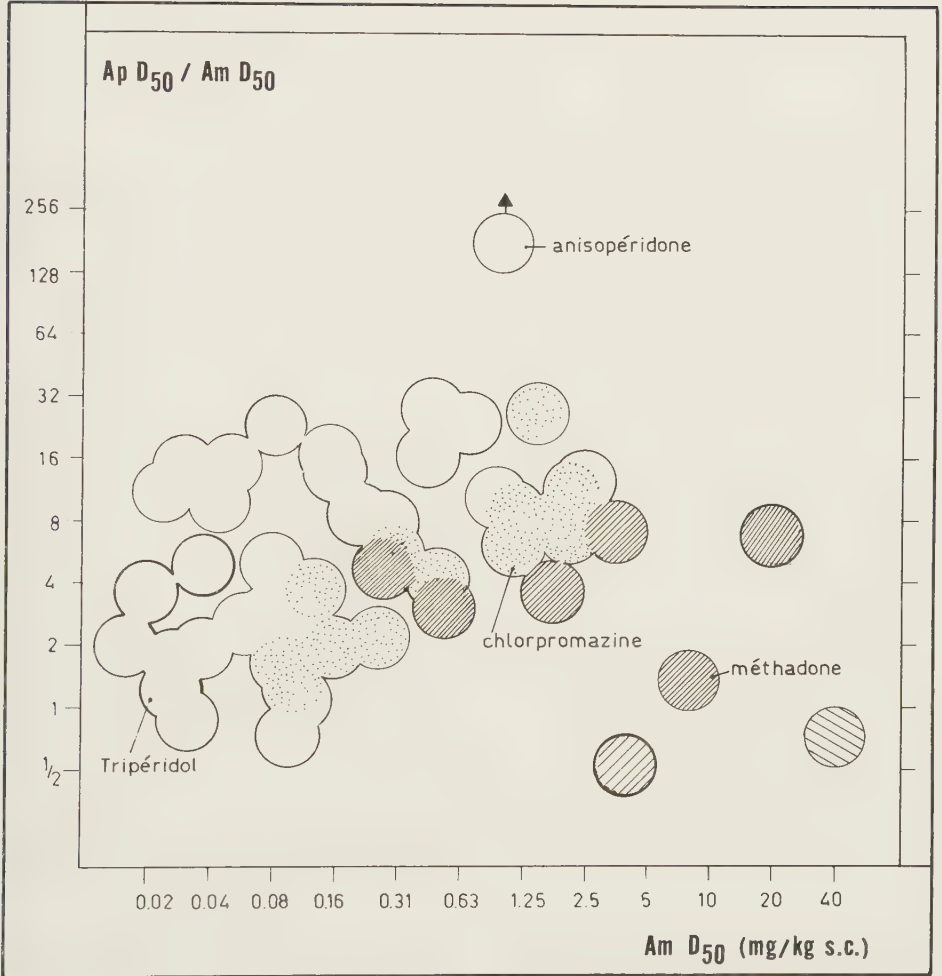
... Tableau XXII :

Les dérivés butyrophénoniques					
No. série dénomination	ApD ₅₀ /Amd ₅₀		TD ₅₀ /Amd ₅₀		BD/Amd ₅₀
	PR et limites		PR et limites		PR et limites
R 2963 - méthylpéridide	0.70	(0.40- 1.2)	37	(17 - 79)	3.1 (1.8 - 5.40)
R 2962 - amipérone	1.1	(0.59- 2.1)	118	(46 - 303)	7.5 (3.6 - 17)
R 1589	17	(8.8 - 32)	47	(27 - 82)	6.7 (3.0 - 15)
R 1600	14	(8.6 - 22)	25	(15 - 43)	15 (6.7 - 35)
R 3929	8.5	(4.3 - 17)	35	(18 - 67)	4.7 (2.0 - 11)
R 2028 - fluanisone	8.0	(5.0 - 13)	22	(15 - 34)	3.4 (2.2 - 5.30)
R 1830	17	(7.4 - 39)	12	(5 - 28)	5.5 (2.1 - 14)
R 1472	28	(11 - 69)	32	(12 - 84)	5.9 (2.2 - 16)
R 2569	24	(15 - 39)	1.2	(0.52- 2.50)	3.7 (1.7 - 8.10)
R 1516 - trabuton	10	(6.7 - 15)	3.9	(2.70- 5.60)	3.2 (1.7 - 6.00)
R 1647 - anisopéridone	>170		11	(5.7 - 20)	12 (5.80-25)
R 3241	9.1	(4.90-17)	4.5	(2.4 - 8.30)	2.6 (1.10- 5.80)
R 1892 - butropipazone	8.0	(4.30-15)	4.6	(2.0 - 11)	2.1 (1.10- 3.90)
R 2493	12	(6.70-21)	1.5	(0.69- 3.30)	1.4 (0.51- 3.90)
R 2001	>10		1.8	(0.79- 4.40)	0.35(0.12- 1.00)
R 3264	>8.0		9.5	(5.30- 17)	1.7 (0.72- 3.90)
R 3345 - floropipamide	>8.0		0.54	(0.33- 0.90)	2.0 (0.85- 4.70)
R 3248 - acépérone	-		< 1.50		< 2.1
					< 0.35

Tableau XXIII :

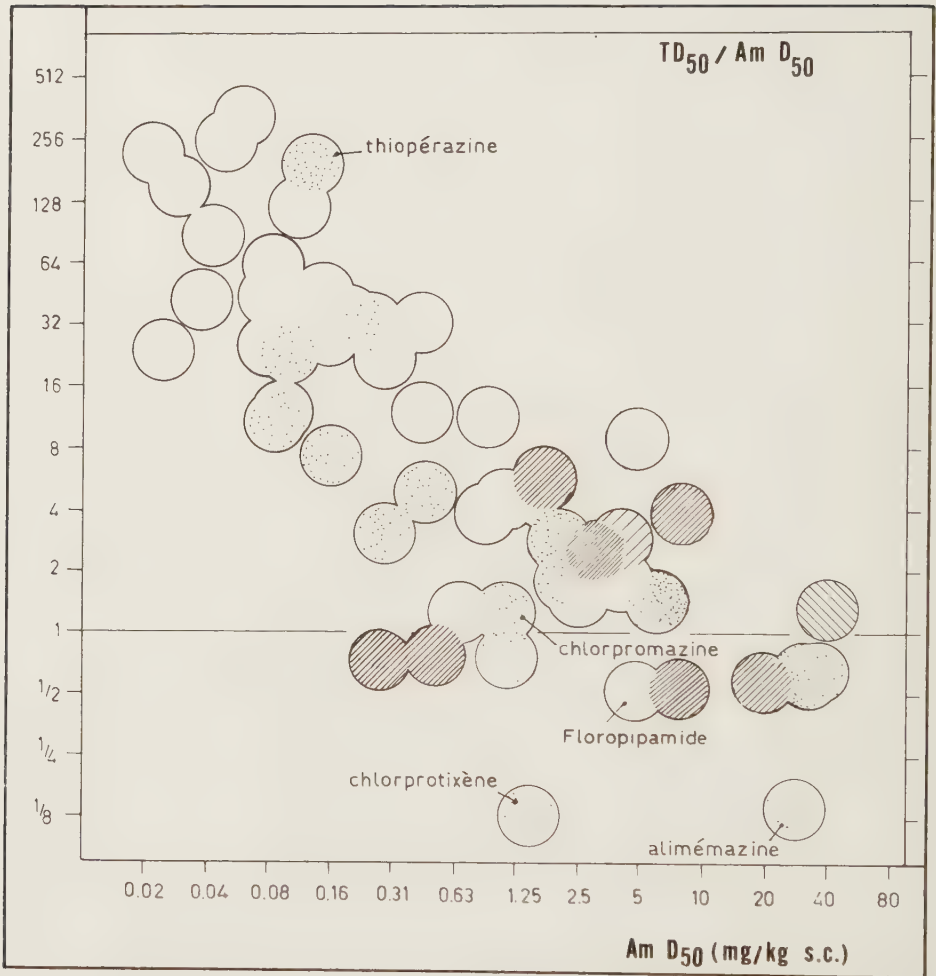
Les dérivés morphiniques					
No. série dénomination	ApD ₅₀ /AmD ₅₀	TD ₅₀ /AmD ₅₀	WD ₅₀ /AmD ₅₀	BD/AmD ₅₀	
	PR et limites	PR et limites	PR et limites	PR	
R 1406 - phénopéridine	4.7 (3.01 - 7.32)	0.77 (0.45 - 1.32)	6.7 (3.80-12)	3.7	
R 875 - dextromoramide	3.0 (1.78 - 5.07)	0.76	≥ 2.5	2.8	
Morphine	2.5 (1.50 - 4.00)	5.90 (2.38-15)	6.2 (2.60-15)	8.8	
R 3365 - piritramide	6.9 (4.20-11)	2.31 (1.52 - 3.51)	2.7 (1.60 - 4.50)	3.1	
R 530 - démemoramide	>5.0	3.94 (2.18 - 7.13)	2.7 (1.20 - 5.90)	5.0	
Méthadone	1.3 (0.71 - 2.50)	0.55 (0.28 - 1.06)	0.63 (0.33 - 1.20)	≥ 0.61	
Péthidine	6.2 (3.01 -12)	0.61	1.80 (0.97 - 3.30)	3:80	

figure 6



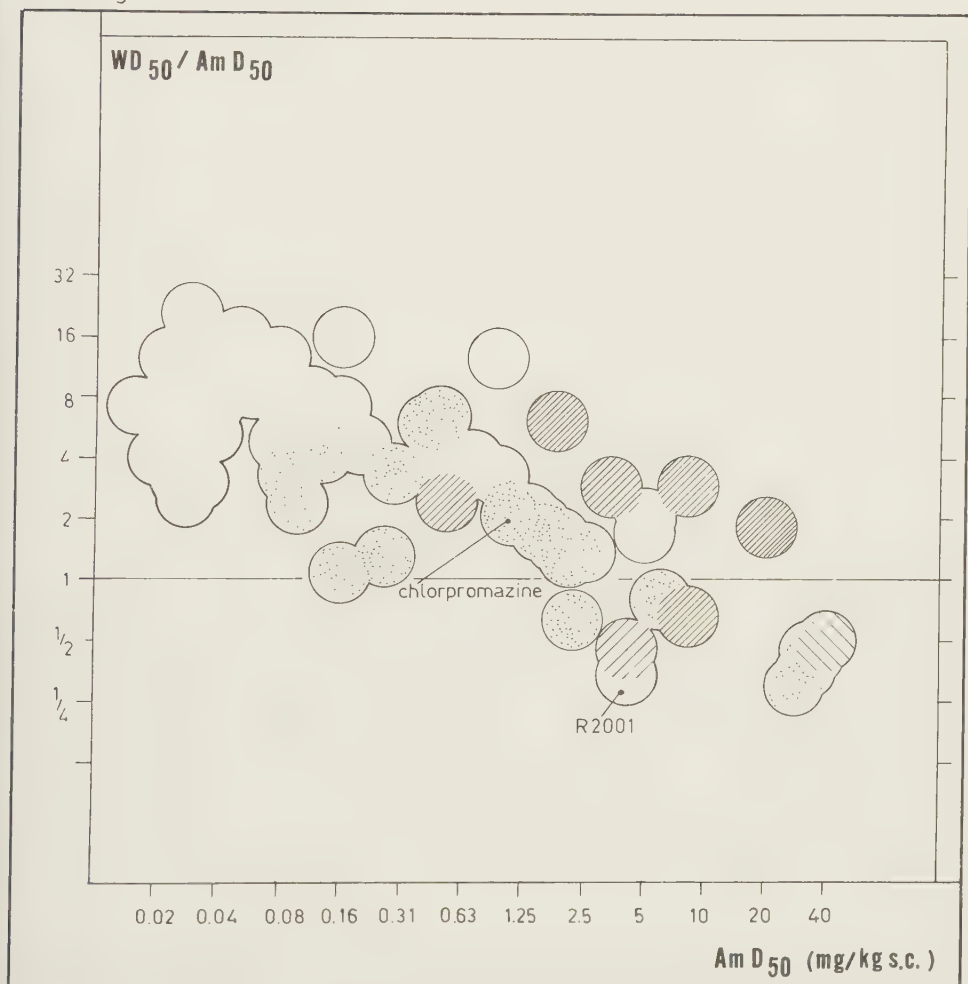
- neuroleptiques butyrophénoniques
- neuroleptiques phénothiaziniques
- morphiniques
- barbituriques
- phencyclidine

figure 7



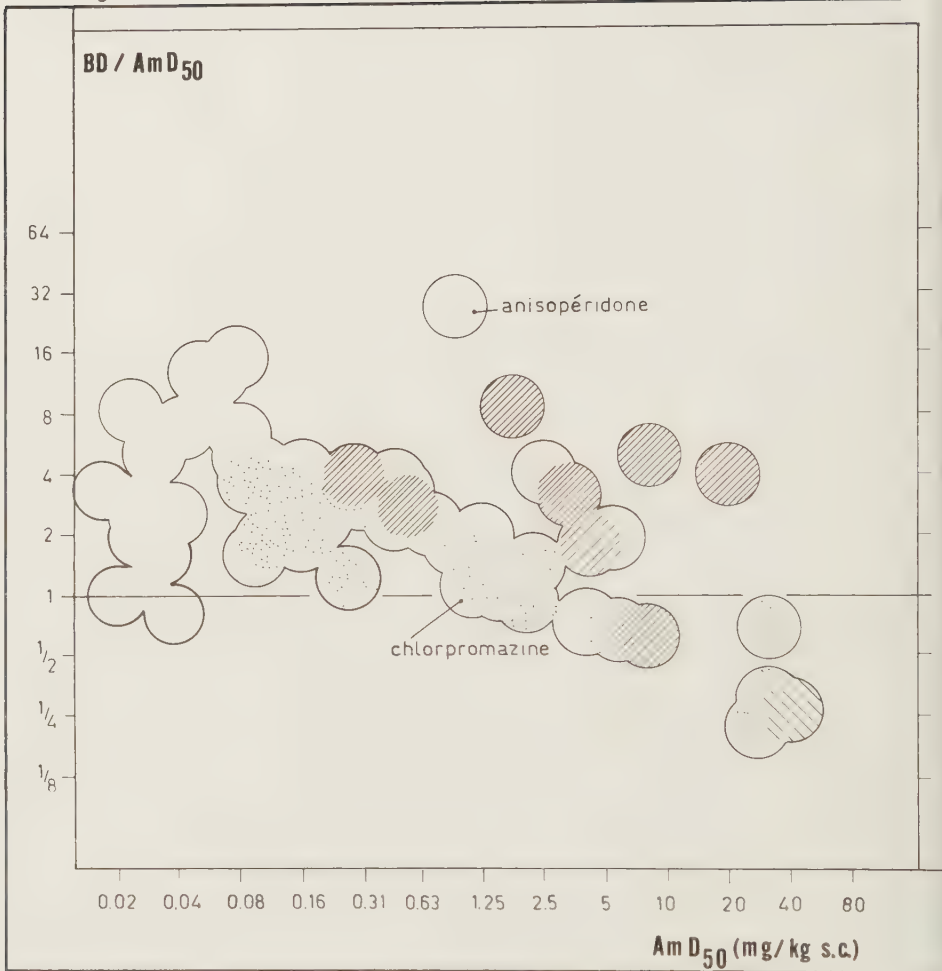
- neuroleptiques butyrophénoniques
- neuroleptiques phénothiaziniques
- ▨ morphiniques
- ▩ barbituriques
- ▤ phencyclidine

figure 8



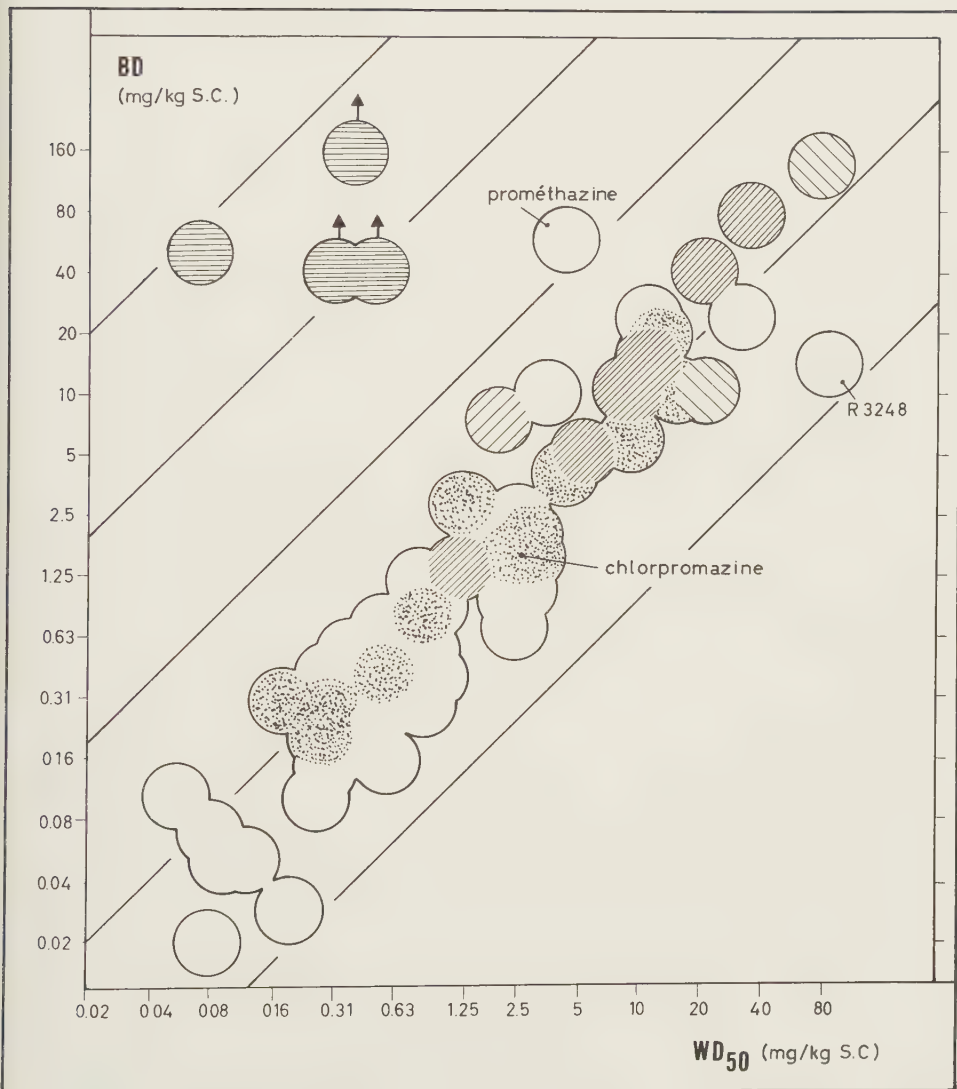
- neuroleptiques butyrophénoniques
- neuroleptiques phénothiaziniques
- morphiniques
- barbituriques
- phencyclidine

figure 9



- neuroleptiques butyrophenoniques
- neuroleptiques phénothiaziniques
- ▧ morphiniques
- ▨ barbituriques
- ▩ phencyclidine

figure 10



CHAPITRE I : Le test de l'apomorphine : (ApD_{50} / AmD_{50}) - (figure 6).

Les dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques: (tableau XXI et XXII).

Nous obtenons pour la presque-totalité de ces drogues un $PR > 1$.

Huit de ces dérivés, la fluphénazine et le thiopropazate parmi les dérivés phénothiaziniques, le benpéridol, le tripéridol, l'isospirilène, le R 2935, la méthylpéridide et l'amipérone pour les dérivés butyrophénoniques sont d'une activité semblable dans les deux tests ($PR \sim 1$).

Dans la catégorie des substances inactives nous trouvons l'anisopéridone, la floropipamide, le R 2001 et le R 3264, qui étaient actives dans le test de l'amphétamine; la mépazine, la prométhazine et l'acépérone sont inactives dans les deux tests.

Les autres substances:

- Pour les morphiniques (tableau XXIII) le $PR \geq 3$, sauf pour la méthadone ($PR = 1,3$).
- Pour la phencyclidine le PR est de 0,56 (0,26-1,2).
- Les barbituriques sont aussi peu actifs dans les deux tests.
- Les autres substances sont inactives dans les deux tests.

CHAPITRE II : Le test de la tryptamine (TD_{50} / AmD_{50}) - (figure 7).

Les dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques (tableau XXI et XXII): Le $PR > 1$ pour les dérivés phénothiaziniques, plus actifs que la chlorpromazine dans le test de l'amphétamine, ainsi que pour l'acétopromazine (moins active que la chlorpromazine dans le test de l'amphétamine) et pour la presque-totalité des dérivés butyrophénoniques.

Pour les autres dérivés phénothiaziniques, exception faite pour l'alimémazine et le chlorprotixène, et pour les R 2569, R 2493, et R 2001 le $PR \sim 1$.

L'alimémazine, le chlorprotixène et la floropipamide ont un $PR < 1$, ce qui accuse un antagonisme spécifique pour ce phénomène.

Notons que la prométhazine et l'acépérone, inactives dans le test de l'amphétamine, ont une activité faible dans le test sous rubrique.

(TD_{50} : 20 et 60 mg/kg).

Nous constatons une relation inverse entre le TD_{50} / AmD_{50} et l' AmD_{50} (figure 7). Les substances les plus actives dans le test de l'amphétamine ont le PR le plus élevé. C.à.d. que pour ces substances une activité antiamphtaminique est enregistrée à des doses, qui se révèlent inactives dans le test de la tryptamine.

L'écart entre les deux résultats diminue quand diminue l'activité antiamphtaminique, pour disparaître pour quelques substances possédant une activité comparable ou inférieure à la chlorpromazine dans le test de l'amphétamine. Pour certaines substances moins actives que la chlorpromazine dans le test de l'amphétamine le PR sera même inférieur à 1.

Pour les neuroleptiques, connus en clinique, il est possible d'établir une relation entre le rapport TD_{50}/AmD_{50} et les propriétés thérapeutiques. Pour les neuroleptiques majeurs, dépourvus d'effets sédatifs, nous trouvons un rapport de 5 au moins pour les substances suivantes: thiopropazate, thiopérazine, perphénazine, triflupérazine, prochlorpérazine, spiramide, spiropéridol, benpéridol, isospirillène, dropéridol, mopérone, tripéridol, halopéridol, halopéridide et méthylpéridide. La triflupromazine pourtant n'a qu'un PR de 3.1.

Pour les neuroleptiques, accusant un effet sédatif, ce rapport semble être inférieur à 5; c'est le cas pour les substances chlorpromazine,

pipamazine, acétopromazine, lévomépromazine, méthopromazine, ainsi que pour le trabuton et la butropipazone. La fluanisone (PR : 22) et l'anisopéridone (PR : 11) toutefois font exception.

Le PR est même inférieur à 1 pour le chlorprotixène et la floropipamide ainsi que pour les neuroleptiques faibles tels que l'alimémazine, la promazine et le prothipendyl.

Autres substances:

Pour les autres substances il est difficile d'établir une corrélation entre le TD₅₀ et l'AmD₅₀.

Pour les morphiniques le PR varie de 1.73 à 47, ces drogues étant peu actives dans ce test, qui étudie un effet quatre heures seulement après administration de la drogue. Pour être plus près de la période d'activité maximale, nous avons examiné les convulsions tryptaminiques également une heure après administration des morphiniques. Dans ce test modifié le PR varie de 0.55 pour la méthadone à 5.90 pour la morphine (tableau XXIII - figure 7).

L'activité est comparable dans les deux tests pour la phencyclidine (PR : 2.9 - limites: 1.2-6.7).

Les barbituriques sont peu actifs.

Les substances inactives dans le test de l'amphétamine, le sont également dans le test de la tryptamine, sauf trois substances faiblement actives, notamment le diphenhydramine (TD₅₀ : 100 mg/kg), l'hydroxyzine (TD₅₀ : 55 mg/kg) et le 1-phényl-2-pyrrolidino-pentane (TD₅₀ : 80 mg/kg) et ensuite l'imipramine qui est assez active (TD₅₀ : 14 mg/kg).

CHAPITRE III : Le test de l'influence sur le poids (ΔW) -
(WD_{50}/AmD_{50}) - (figure 8).

Les dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques (tableau XXI et XXII):
Le $PR > 1$ pour les dérivés phénothiaziniques plus actifs que la chlorpromazine dans le test de l'amphétamine (sauf pour la perphénazine et la triflupérazine) ainsi que pour la pipamazine.

Il est aussi supérieur à 1 pour la presque-totalité des dérivés butyrophénoniques.

Le $PR \sim 1$ pour les autres dérivés phénothiaziniques y comprises la perphénazine et la triflupromazine, sauf pour la promazine et la prométhazine; c'est le cas pour les dérivés butyrophénoniques R 2493, R 2001, R 3264 et la floropipamide.

Le $PR < 1$ pour la promazine et la prométhazine. Cette dernière substance, drogue antihistaminique, inactive dans le test de l'amphétamine, est relativement active dans le test ΔW (WD_{50} : 4.5 mg/kg).

L'acépérone, que nous savons inactive dans le test de l'amphétamine, est faiblement active (WD_{50} : 85 mg/kg).

La relation du rapport entre les deux activités et les propriétés des substances, relation qui s'est manifestée pour le test de la tryptamine se révèle également ici, mais plus discrètement. Les neuroleptiques forts auront le rapport le plus élevé, comme il ressort de la figure 8. Autres substances.

Pour les morphiniques le $PR > 1$ sauf pour la méthadone (PR : 0.63) (tableau XXIII).

La phencyclidine a un PR de 0.47 (limites: 0.22-1.0).

Les barbituriques sont faiblement actifs ($PR < 1$).

Parmi les substances inactives dans le test de l'amphétamine, quelques unes sont également inactives dans ce test.

D'autrepart plusieurs de ces substances démontrent une certaine activité dans le test ΔW . Notons comme substances peu actives le diphenhydramine (WD_{50} : 42 mg/kg), un antihistaminique, et les deux substances papavériniques: diisopromine (WD_{50} : 98 mg/kg) et prozapine^(x) (WD_{50} : 31 mg/kg); le phenmétrazine (WD_{50} : 9.0 mg/kg) et le 1-phényl-2-pyrrolidino-pentane (WD_{50} : 4.1 mg/kg) sont assez actifs.

(x) prozapine = hexadiphane.

L'activité est remarquable pour les atropiniques scopolamine (WD_{50} : 0.070 mg/kg), isopropamide iodide (WD_{50} : 0.31 mg/kg), atropine (WD_{50} : 0.40 mg/kg), hexaméthamide (WD_{50} : 0.49 mg/kg) et bénactyzine (WD_{50} : 8.0 mg/kg).

Ces résultats semblent indiquer que l'étiologie de l'activité dans le test ΔW varie suivant la catégorie des substances.

La grande activité des atropiniques est explicable à la fois par un effet central et périphérique; il s'agirait ici d'une anorexie fondamentale (SOULAIRAC, 1958).

Pour ce qui concerne l'action des neuroleptiques on peut admettre que nous avons à faire à une action centrale; en effet l'action de la chlorpromazine sur le comportement alimentaire est expliquée par son action sur les mécanismes de vigilance (diminution des mécanismes activateurs) - (SOULAIRAC et SOULAIRAC, 1956b).

Les morphiniques ne sont actifs qu'aux doses provoquant un début de prostration.

CHAPITRE IV : Le test d'inhibition d'un réflexe conditionné (jumping box) BD/AmD₅₀ (figure 9).

Les dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques (tableau XXI et XXII). Une corrélation quantitative existe entre ces résultats et ceux du test de l'influence sur le poids (figure 10).

Quand on sait d'une part l'importance d'un optimum de vigilance générale dans les comportements appris (CARDO, 1960) et d'autre part l'action centrale d'une substance telle que la chlorpromazine, qui abaisse le niveau de vigilance, on peut supposer que l'effet de ces substances, aussi bien dans le test ΔW que dans le test sous rubrique est en rapport avec l'action de ces drogues sur les mécanismes contrôlant la vigilance générale.

En général les remarques valables pour le test ΔW le sont donc également pour le test du "jumping box".

Pour les quelques substances dont l'activité est plus élevée dans le test sous rubrique que dans le test ΔW , il est difficile d'établir si la différence entre les rapports WD_{50}/AmD_{50} et BD/AmD_{50} est réelle, puisqu'il ne nous a pas été possible de calculer les limites de la valeur BD, ni par conséquent celles du rapport BD/AmD_{50} , la valeur BD ayant été déterminée suivant une méthode non-paramétrique. Il s'agit des substances spiramide, spiropéridol, dropéridol, R 2439, halopéridol, halopéridide, R 1589, R 1600 et acépérone. La prométhazine, qui ne possède aucune activité neuroleptique, est par conséquent très peu active dans le test sous rubrique.

Autres substances.

Cette même corrélation existe aussi pour les morphiniques (tableau XXIII), les barbituriques et la prozapine.

La phencyclidine est quatre fois moins active dans le test du "jumping box" que dans le test ΔW (différence réelle non établie).

Les atropiniques sont très peu actifs voire même inactifs dans le test du "jumping box". Les autres substances sont inactives dans les deux tests.

CONCLUSIONS:

Pour ce qui concerne les dérivés phénothiaziniques et butyrophénoniques il est à remarquer que les neuroleptiques puissants sont tous plus actifs dans le test de l'amphétamine que dans les autres tests. Les deux exceptions sont l'isospirilène, qui est aussi active dans le test de l'amphétamine que dans le test de l'apomorphine, et le dropéridol, qui est légèrement plus actif dans le test du "jumping box" que dans le test de l'amphétamine.

La plupart des neuroleptiques faibles sont d'une activité comparable dans les tests à l'étude.

Les morphiniques sont légèrement plus actifs dans le test de l'amphétamine, que dans les tests de l'apomorphine, du ΔW , du "jumping box", exception faite pour la méthadone.

Pour le test de la tryptamine les résultats varient.

Parmi les autres substances examinées aucune substance n'est plus active dans le test de l'amphétamine, que dans les autres tests.

Nous pouvons donc conclure que le test de l'amphétamine, tout en n'étant pas spécifique pour les seuls neuroleptiques, peut être considéré comme un test préférentiel pour ces substances.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. ACTION CENTRALE DE L'AMPHÉTAMINE

1. Toxicité:

- a. La dose léthale pour 50 % des rats adultes est de 48 ± 28 mg/kg.
- b. La toxicité amphétaminique est beaucoup plus élevée chez des rats groupés que chez des rats isolés.

2. Influence sur le comportement du rat:

- a. L'amphétamine provoque une hyperactivité qui est en corrélation linéaire avec la dose, corrélation limitée par la dose "subtoxique". La dose optimale (à effet maximum) varie suivant les conditions expérimentales.
- b. L'action de l'amphétamine sur le comportement appris, action inhibitrice dans la plupart des cas, est loin d'être spécifique.
- c. Le comportement sexuel du rat mâle est perturbé.

3. Effet anorexique:

L'amphétamine diminue la consommation alimentaire du rat.

4. L'action centrale de l'amphétamine serait la traduction de son influence sur les mécanismes régulateurs de la vigilance.

II. LES ANTAGONISTES DE L'EFFET CENTRAL DE L'AMPHÉTAMINE DANS LA LITTÉRATURE

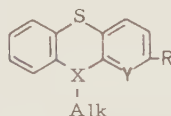
1. Une inhibition de l'influence de l'amphétamine sur le comportement du rat est obtenu a) avec des dérivés phénothiaziniques, b) avec des substances hypnotiques à des doses provoquant une prostration. Une faible inhibition est observée avec la bulbo-capnine et l' α -méthyl-dopa.
2. Comme antagonistes de l'hyperactivité amphétaminique chez la souris nous trouvons quelques dérivés phénothiaziniques, la résérpine, le halopéridol, la phénoxybenzamine et la pipéroxane.

3. La toxicité amphétaminique des souris groupées est inhibée par des dérivés phénothiaziniques, le halopéridol et la résérpine. Les drogues diphénylhydantoïne, métaraminol, phénoxybenzamine, phentolamine et scopolamine sont moins actives. Quelques autres drogues, parmi lesquelles on retrouve l'hydroxyzine et l'imipramine, ne deviennent actives qu'à des doses assez élevées.

III. ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Nous avons examiné 79 substances dans un nouveau test de l'amphétamine chez le rat, test qui est basé sur le mâchonnement stéréotypé observé après 10 mg/kg d'amphétamine i. v. et qui est d'application pratique aisée.

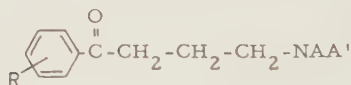
1. Les substances les plus actives se trouvent parmi les deux groupes de neuroleptiques - les dérivés phénothiaziniques



X = N ou C

Y = N ou C

- les dérivés butyrophénoniques



a. Activité:

Elle est la plus élevée pour les neuroleptiques majeurs pour diminuer au fur et à mesure que diminue l'activité neuroleptique et augmente l'effet sédatif.

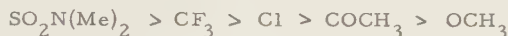
Nous avons pu comparer l'activité thérapeutique à l'activité "antiamphtaminique" pour 19 de ces substances et nous avons constaté une bonne corrélation.

b. Structure:

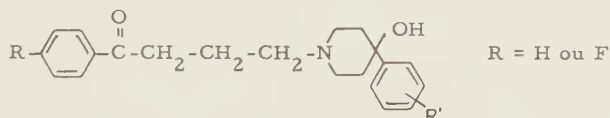
- α) L'absence d'une chaîne latérale rend les dérivés phéno-thiaziniques inactifs. Les dérivés de la série pipérazino-propyl-phénothiaziniques sont particulièrement actifs



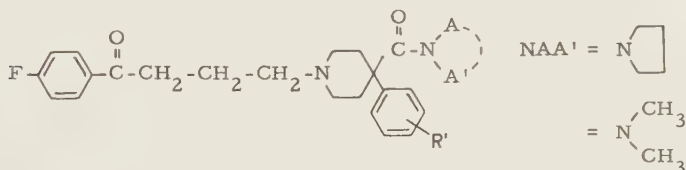
La présence d'un substituant (R) est favorable à l'activité:



- β) Les dérivés butyrophénoniques les plus actifs se retrouvent parmi les analogues du halopéridol

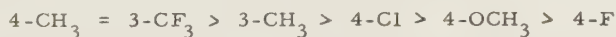


et parmi les dérivés pyrrolidinamidés ou diméthylamidés:



La fluoration en position para (R) ajoute à l'activité.

Le groupe des analogues du halopéridol démontre l'effet favorable de la présence d'un substituant (R'):



- γ) Quelques dérivés butyrophénoniques récents sont parmi les plus actifs; c'est le cas pour le spiropéridol, le benpéridol et le dropéridol. L'isospirilène et la spiramide sont très actives également.

2. Nous relevons une certaine activité pour les morphiniques. Ceci est le cas également pour la phencyclidine.

IV. SPECIFICITE DU TEST DE L'AMPHETAMINE

De la comparaison des résultats dans ce test à ceux obtenus dans quatre autres tests sur rats nous pouvons conclure:

1. que pour ce qui concerne les dérivés phénothiaziniques et butyro-phénoniques les neuroleptiques puissants sont, à deux exceptions près, plus actifs dans le test de l'amphétamine que dans les autres tests; que la plupart des neuroleptiques moins puissants sont d'une activité comparable dans ces tests;
2. que presque tous les dérivés morphiniques sont légèrement plus actifs dans le test de l'amphétamine que dans trois des quatre tests examinés; (ces drogues possèdent également d'autres propriétés pharmacologiques permettant de les distinguer très rapidement des neuroleptiques);
3. qu'aucune des autres substances examinées n'est plus active dans le test de l'amphétamine que dans les autres tests;
4. que le test de l'amphétamine peut donc être considéré comme un test préférentiel pour les neuroleptiques.

Les recherches présentées démontrent que le nouveau test de l'amphétamine sur le rat permet de détecter rapidement de nouvelles substances à activité neuroleptique et de différencier certaines drogues.

Un rapport est établi entre l'activité neuroleptique et l'activité dans le test.

Le test de l'amphétamine est un test préférentiel pour les neuroleptiques, d'application pratique aisée.

BIBLIOGRAPHIE

- Alles, G.A. :
The comparative physiological action of dl- β -phenylisopropylamines.
I. - Pressor effects and toxicity.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 47, 339 (1933).
- Alles, G.A. et Prinzmetal, M. :
The comparative physiological action of dl- β -phenylisopropylamines.
II. - Bronchial effect.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 48, 161 (1933).
- Amsler, C. :
Beiträge zur Pharmakologie des Gehirns.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 97, 1 (1923).
- Askew, B.M. :
Amphetamine toxicity in aggregated mice.
J. Pharm. Pharmacol., 13, 701 (1961).
- Askew, B.M. :
Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice.
Brit. J. Pharmacol., 19, 245 (1962).
- Ayd, F.J., Jr. :
Current status of major tranquillizers.
J. Med. Soc. New Jersey, 57, 4 (1960).
- Barger, G. et Dale, H.H. :
Chemical Structure and sympathomimetic action of amines.
J. Physiol., London 41, 19 (1910).
- Barret, R.J., Jr. et Zolov, B. :
A clinical evaluation of cinnarizine (mitronal) in various allergic disorders.
J. Maine Med. Assoc., décembre (1960).
- Beauvallet, M., Fugazza, J. et Solier, M. :
Hyperexcitabilité provoquée par l'amphétamine chez les souris groupées et teneur en noradrénaline et adrénaline des tissus.
C.R. Acad. Sci., 257, 3251 (1963).
- Beyer, K.H. et Meek, W.J. :
Effect of benzedrine sulphate on stomach activity and emptying time.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 37, 74 (1937).
- Bienfet, V., Levis, S., Dauby, J. et Beelen, L. :
Etude pharmacologique de la Dixyrazine (Esucos).
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 61, 669 (1961).
- Bobon, J., Collard, J. et Demaret, J. :
Un nouveau neuroleptique à effet hypnogène différé: le Dipipéron (R 3345), butyrophénone carbamidée.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 61, 611 (1961).

- Bobon, J., Collard, J., Debrée, Ch. et Gernay, J.M. :
Le Spiropéridol.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 63, 991 (1963).
- Boissier, J.R. :
Expertise pharmacologique des substances psychotropes.
L'Encéphale, 50, 340 (1961).
- Boissier, J.R., Simon, P. et Lwoff, J.M. :
Sur une action paradoxale du chlórdiazépoxide (Librium).
Thérapie, 18, 1247 (1963).
- Bovet, D. et Bovet-Nitti, F. :
Médicaments du système nerveux végétatif.
Editions S. Karger, Bâle (1948).
- Bovet, D. et Longo, V.G. :
Pharmacologie de la substance réticulée du tronc cérébral.
Résumé des rapports, XXIème Congrès Int. Physiol., 306 (1956).
- Boyd, E.M. :
The effect of benzedrine sulphate on the bowel and uterus.
Am. J. Med. Sci., 195, 445 (1938).
- Brady, J.V. :
A comparative approach to the evaluation of drug effects upon effective behaviour.
Ann. N.J. Acad. Sci., 64, 632 (1956).
- Brill, H. :
Trifluoperazine.
Lea and Febiger, Philadelphia (1958).
- Broussolle, P. et Rosier, Y. :
Action thérapeutique de l'acépromazine, tolérance, effets secondaires.
Ann. Médico-Psychol., 117, I-869 (1959).
- Brown, C.W. et Searle, L.V. :
The effect of variation in the dose of benzedrine sulphate on the activity in white rats.
J. Exp. Psychol., 22, 555 (1938).
- Brown, B. et Werner, H.W. :
Pharmacological studies on a new central stimulant, α -(2-piperidyl)-benzhydrol hydrochloride (MRD-108).
J. Pharmacol. Exp. Therap., 110, 180 (1954).
- Burn, J.H. et Hobbs, R. :
A test for tranquillizing drugs.
Arch. Int. Pharmacodyn., 113, 290 (1958).
- Cahen, R., Bouchere, A., Carraz, G., Montagne, J. et Pessonier, J. :
Contribution à l'étude pharmacodynamique de certains carbamates de chloréthyle. - II. Effet analgésique et neuroleptique.
Thérapie, 16, 688 (1961).
- Cardo, B. :
Rapports entre le niveau de vigilance et le conditionnement chez l'animal.
Etude pharmacologique et neurologique.
J. Physiol., Paris, 53, n° 3 (1961).

- Carlton, P. L. :
Potentiation of the behavioral effects of amphetamine by imipramine.
Psychopharmacologia, 2, 364 (1961a).
- Carlton, P. L. :
Augmentation of the behavioral effects of amphetamine by scopolamine.
Psychopharmacologia, 2, 377 (1961b).
- Carlton, P. L. , et Didamo, P. :
Augmentation of the behavioral effects of amphetamine by atropine.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 132, 91 (1961c).
- Carpentier, P. et Janssen, P.A.J. :
 α -p-methoxy-phenyl- α -di-n-butylamino-acetamide (A 16) in dysmenorrhea,
a double blind test.
The Lancet, 269, 122 (1955).
- Cattell, J.P. et Malitz, S. :
Revised surgery of selected psychopharmacological agents.
Am. J. Psychiatr., 117, 449 (1960).
- Chance, M.R.A. :
Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic
amines in mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 87, 214 (1946).
- Chance, M.R.A. :
Factors influencing the toxicity of sympathomimetic amines to solitary mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 89, 289 (1947).
- Chappel, C.I., Grant, G.A. et Archibald, S. :
An apparatus for testing the effect of drugs on the spontaneous activity of
the rat.
J. Am. Pharm. Assoc., 46, 497 (1957).
- Charbonnier, A. :
Communication personnelle (1958).
- Chatagnon, P.A. et Chatagnan, C. :
Le 8089 C.B. (butyrophénone fluorée) dans les états d'agitation psycho-
motrice et dans les troubles caractériels à tous âges (à l'exception de
l'enfance).
Ann. Médico-Psychol., 122(I), 809 (1964).
- Cohen, M. et Lal, H. :
Effect of sensory stimuli on amphetamine toxicity in aggregated mice.
Nature, 201, 1037 (1964).
- Collard, J. :
Une septième butyrophénone: le Halopéridide (R 3201), neuroleptique
dérivé du Halopéridol.
Communication personnelle (1961).
- Cook, L., Weidley, E.F., Morris, R.W. et Mattis, P.A. :
Neuropharmacological and behavioral effects of chlorpromazine.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 113, 11 (1955).
- Deberdt, R. :
Expérimentation clinique et études "double blind" du R 2028 en psychiatrie.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 663 (1960).

- De Castro, J. et Mundeleeer, P. :
Congrès de Neuroleptanalgesie, Ostende (1961).
- De Castro, J. et Dupont, M. :
Le phénopéridine et la pirinitramide. Etude comparative de deux anal-
gésiques nouveaux.
Revue Agressologie, 3, 77 (1962).
- De Dullen, G. et Barbier, F. :
Radiographic evidence for the inhibition of gastrointestinal motility by
R 658 (2,2-diphenyl-4-hexamethylene-imino-butyramide).
Acta Clin. Belg., 18, 490 (1963).
- Delay, J., Deniker, P., Ropert, R., Beek, H., Barander, R. et
Eurielt, M. :
Syndromes neurologiques expérimentaux et thérapeutique psychiatrique.
Presse Médicale, 67, 123 (1959).
- Delay, J., Deniker, P., Leyrie, J. et Donnet, J. L. :
Le 2028 M.D. (butyrophénone pipérazinée) est un neuroleptique d'action
complexe.
Ann. Médico-Psychol., 118, 749 (1960).
- Delay, J. et Deniker, P. :
Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie, p. 218, Ed. Masson (1961).
- Delphaut, J. et Lanza, M. :
Action de quelques médicaments ataraxiques sur l'agitation provoquée
chez la souris blanche par l'amphétamine et la cocaïne.
J. Physiol., 50, 250 (1958).
- Delphaut, J. :
Sur quelques facteurs influençant l'hypertoxicité amphétaminique de
groupement chez la souris blanche.
C.R. Soc. Biol., 157, 1039 (1963a).
- Delphaut, J., Grégoire, H. et Lanza, M. :
Action de quelques phénothiazines sur l'agitation et l'hyper-agitation
provoquée par l'amphétamine et la cocaïne de la souris blanche.
C.R. Soc. Biol., 157, 2229 (1963b).
- Dews, P. B. :
The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice.
Brit. J. Pharmacol., 8, 46 (1953).
- Dispensa, J. et Barret, M. :
The effect of amphetamine sulphate on maze performance of the albino rat.
J. Psychol. (London), 11, 397 (1941).
- Divry, P., Bobon, J. et Collard, J. :
Le R 1625, nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psycho-
motrice.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 58, 878 (1958).
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J., Pinchard, A. et Nols, E. :
Etude et expérimentation cliniques du R 1625 ou halopéridol, nouveau
neuroleptique et neurodysleptique.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 59, 337 (1959a).

- Divry, P., Bobon, J., Collard, J., Pinchard, A. et Nols, E.:
Expérimentation psychopharmacologique d'un nouveau neuroleptique,
le R 1647.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 59, 1033 (1959b).
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J. et Demaret, J.:
Psychopharmacologie d'un troisième neuroleptique de la série des
butyrophénones: le R 2498 ou tripéridol.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 465 (1960a).
- Divry, P., Bobon, J. et Demaret, A.:
Etude psychopharmacologique d'un cinquième butyrophénone, le "méthyl-
péridide", neuroleptique dérivé pyrrolidinamidé et méthylé du halo-
péridol.
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 1074 (1960b).
- Dresse, A. et Niemegeers, C.:
La stimulation par l'apomorphine de certains centres nerveux est-elle
sujette à tachyphylaxie.
C.R. Soc. Biol., 155, 1713 (1961).
- Edeleano, L.: cité par
Bovet, D. et Bovet-Nitti, F.:
Médicaments du système nerveux végétatif.
Editions S. Karger, Bâle (1948).
- Ehrich, W.E., Levy, F.H. et Krumbhaar, E.B.:
The effect of large doses of benzedrine sulphate on the albino rat:
Functional and tissue changes.
Ann. int. Med., 10, 1874 (1937).
- Epstein, A.N.:
Suppression of eating and drinking by amphetamine and other drugs in
normal and hyperphagic rats.
J. Comp. Physiol. Psychol., 52, 37 (1959).
- Farner, D.:
Untersuchungen über die Wirkung von Pharmaka auf Tiere verschiedenen
Alters.
Gerontologia, 5, 35 (1961).
- Fink, G.B. et Swinyard, E.A.:
Comparison of anticonvulsant and psychopharmacologic drugs.
J. Pharmaceut. Sci., 51, 548 (1962a).
- Fink, G.B. et Larson, R.E.:
Some determinants of amphetamine toxicity in aggregated mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 137, 361 (1962b).
- Fraser, H.F., Van Horn, G.D., Martin, W.R., Wolbach, A.B. et
Isbell, H.:
Methods for evaluating addiction liability (A) "Attitude" of opiate addicts
toward opiate-like drugs (B). A short-term "Direct" addiction test.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 133, 371 (1961).
- Frommel, E. et Fleury, C.:
De la pharmacologie différentielle du Tofranil d'avec la Chlorpromazine.
Medicina Experimentalis, 1, 223 (1959).
- Frommel, E., Fleury, C. et Schmidt-Ginzkey, J.:
De l'action psycho-analeptique du Tofranil.
Schweiz. Med. Wschr., 90, 830 (1960a).

- Frommel, E., Fleury, C., Schmidt-Ginzkey, J. et Beguin, M.:
De la pharmacodynamie différentielle des thymo-analeptiques et des substances "neuroleptiques" en expérimentation animale.
Thérapie, 95, 1175 (1960b).
- Frommel, E., Fleury, C., Schmidt-Ginzkey, J. et Beguin, M.:
De l'action pharmacodynamique d'un nouveau tranquillisant: le méthamino-diazépoxyde ou librium.
Thérapie, 95, 1233 (1960c).
- Frommel, E., Fleury, C. et Beguin, M.:
De la pharmacodynamie d'un nouveau neuroleptique: l'isomère α du 2-chloro-9(3-diméthyl-aminopropylidène)-thioxanthène ou taractan.
C.R. Soc. Biol., 154, 1182 (1960d).
- Frommel, E. et Fleury, C.:
De la pharmacodynamie de la Trasentine et de l'Atropine comme tranquillisant.
Helv. Physiol. Acta, 18, 66 (1960e).
- Frommel, E., Fleury, C., Wilder Smith, A. et Vincenti, D.:
De la pharmacodynamie de l'anilide de l'acide (Pyrrolidino-N)-3N-butyrique ou WS10, neuroleptique basal, thymoanaleptique cortical.
Arch. int. Pharmacodyn., 130, 234 (1961).
- Frommel, E., Fleury, C., Ledebur, J., Beguin, M. et Family, S.:
The place of acetylsalicylic acid in Psychopharmacology.
Arzneimittel-Forsch., 13, 851 (1963a).
- Frommel, E. et Joye, E.:
Quel est le meilleur antidote de l'agitation psychomotrice due à l'amphétamine?
Méd. et Hyg., 21, 675 (1963b).
- Frommel, E. et Chmouliovsky, M.:
De l'action antidotale de l'Halopéridol envers l'amphétamine chez la souris.
C.R. Soc. Biol., 158, 48 (1964).
- Garberg, L. et Sandberg, F.:
A method for quantitative estimation of the stimulant effect of analeptics on the spontaneous motility of rats.
Acta Pharmacol. Toxicol., 16, 367 (1960).
- Gaussen, L.:
Intérêt thérapeutique en pathologie digestive d'un nouveau corps de synthèse: le chlorhydrate de 1-1-diphényl-3-hexaméthylène-imino-propane ou Hexadiphane, associé au d-glucitol (Sorbitol).
Sem. Hôp. (Paris) - (Sem. Thé.), 38, 32 (1962).
- Graham, B.E., Cartland, G.F. et Woodruff, E.H.:
(Phenylpropyl)- and (phenylisopropyl)-amines.
Ind. Engin. Chem., 37, 149 (1945).
- Greenblatt, E.N. et Osterberg, A.C.:
Correlations of activating and lethal effects of excitatory drugs in grouped and isolated mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 131, 115 (1961).
- Gunn, J.A. et Gurd, M.R.:
The action of some amines related to adrenaline - cyclohexylalkylamines.
J. Physiol. (London), 97, 453 (1940).

- Haas, H. et Forth, W. :
Ein Beitrag zur Analyse der Zentral erregenden Wirkungskomponenten einiger sympathicomimetischer Amine.
Arzneimittel-Forsch., 6, 436 (1956).
- Haase, H. J. :
Communication personnelle (1964).
- Halpern, B.N., Drudi-Baracco, C. et Bessirard, D. :
Toxicité de groupe par l'amphétamine et action de la réserpine, de la chlorpromazine et des inhibiteurs de la monoamino-oxydase.
C.R. Soc. Biol., 156, 769 (1962).
- Halpern, B.N., Drudi-Baracco, C. et Bessirard, D. :
Dl-dihydroxyphénylalanine (DOPA) et comportement émotionnel élémentaire.
C.R. Soc. Biol., 157, 85 (1963a).
- Halpern, B.N., Drudi-Baracco et Bessirard, D. :
Action de l' α -méthyl-DOPA (AMD) sur le comportement émotionnel objectivé par la "toxicité de groupe", produite par la Dl-amphétamine et la Dl-dihydroxyphénylalanine chez la souris.
C.R. Soc. Biol., 157, 1421 (1963b).
- Halpern, B.N., Drudi-Baracco, C. et Bessirard, D. :
Aggravation par la thyroxine des réactions émotionnelles induites par des amines sympathomimétiques et objectivées par la "toxicité de groupe".
C.R. Acad. Sci., 257, 1641 (1963c).
- Halpern, B.N., Drudi-Baracco, C. et Bessirard, D. :
Suppression par la thyroxine de la protection conférée par la réserpine contre la "toxicité de groupe".
C.R. Acad. Sci., 257, 1999 (1963d).
- Hamilton, C. L. :
Effects of LSD-25 and amphetamine on a running response in the rat.
Gen. Psychiatry, 2, 104 (1960).
- Hardinge, M.G. et Peterson, D.J. :
The effects of exercise and limitation of movement on amphetamine toxicity.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 141, 260 (1963).
- Harris, S. C., Ivy, A. C. et Searle, L. M. :
The mechanism of amphetamine-induced loss of weight.
J. Am. Med. Assoc., 134, 1468 (1947).
- Harris, L. S. et Uhle, F. C. :
Enhancement of amphetamine stimulation and prolongation of barbiturate depression by a substituted pyrid [3,4-b] indole derivative.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 132, 251 (1961).
- Harris, L. S., Clarke, R. L. et Dembinski, J. R. :
 α -Benzyltetrahydrofurfurylamines - a new series of psychomotor stimulants. III. The pharmacology of d-threo α -benzyl-N-ethyl-tetrahydrofurfurylamine (Zylofuramine).
Arch. int. Pharmacodyn., 146, 392 (1963).
- Hartung, W.H. et Munch, J. C. :
Amino alcohols IV - The preparation and pharmacodynamic activity of 4-isomeric phenylpropylamines.
J. Am. Chem. Soc., 53, 1875 (1931).

- Hauschild, F. :
Zur Pharmakologie der Phenylalkylamine.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 647 (1940).
- Heubner, W. et Stuhlmann, M. :
Notiz über Benzedrin und Pervetin.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 202, 594 (1943).
- Hiebel, G., Bonvallet, M., Huvé, P. et Dell, P. :
Analyse neurophysiologique de l'action centrale de la d-amphétamine (maxiton).
Sem. Hôp. Paris, 30, 1880 (1954).
- High, J.P., Hassert, G.L., Jr., Rubin, B., Piala, J.J., Burke, J.C. et Craver, B.N. :
Pharmacology of Fluphenazin (Prolixin).
Toxicol. appl. Pharmacol., 2, 540 (1960).
- Höhn, R. et Lasagna, L. :
Effects of aggregation and temperature on amphetamine toxicity in mice.
Psychopharmacologia, 1, 210 (1960).
- Holm, T., Huus, I., Kopf, R., Nielsen, M. et Petersen, P.V. :
Pharmacology of a series of nuclear substituted phenyl-tertiary-butylamine with particular reference to anorexigenic and central stimulating properties.
Acta Pharmacol. Toxicol., 17, 121 (1960).
- Irwin, S., Slabok, M., Debiase, P.L. et Govier, W.M. :
Perphenazine (trilafon) a new potent tranquilizer and antiemetic.
I. - Behavior profile, acute toxicity and behavioral mode of action.
Arch. int. Pharmacodyn., 118, 358 (1959).
- Janssen, P.A.J. et Jageneau, A.H.M. :
A new series of potent analgesics: dextro 2,2-diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butyl-*pyrrolidine* (R 875) and related basic amides.
Part II.
J. Pharm. Pharmacol., 10, 14 (1958).
- Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E. et Jageneau, A.H.M. :
Apomorphin-antagonism in rats.
Arzneimittel-Forsch., 10, 1003 (1960).
- Janssen, P.A.J. :
Piritramide (R 3365), a potent analgesic with unusual chemical structure.
J. Pharm. Pharmacol., 13, 513 (1961a).
- Janssen, P.A.J. et Niemegeers, C.J.E. :
Analysis of the influence of Haloperidol and pharmacologically related drugs on learned avoidance-escape habits of the Wistar rat, in a jumping box situation.
Arzneimittel-Forsch., 11, 1037 (1961b).
- Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E. et Dony, J.G.H. :
The inhibitory effect of Fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats.
Arzneimittel-Forsch., 13, 502 (1963).
- Jaquenoud, P., Grolleau, D. et Du Cailar, J. :
Essais cliniques en anesthésie du Phentanyl (R 4263) et du Dehydrobenzoperidol (R 4749).
Revue Aggressologie, 4, 533 (1963).

- Karli, P. :
Action de l'amphétamine et de la chlorpromazine sur l'agressivité inter-spécifique rat - souris.
C.R. Soc. Biol., 152, 1796 (1958).
- Karli, P. :
Troubles du comportement induits chez le rat par l'amphétamine et le ritaline.
Arch. int. Pharmacodyn., 123, 344 (1960).
- Kiessig, H. J. :
Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 197, 384 (1941).
- Kline, N. S. :
Psychopharmaceuticals: effects and side-effects.
Bull. Org. Mond. Santé, 21, 397 (1959).
- Knoll, J. et Vasnovszki, B. :
Motimeter, a new sensitive apparatus for the quantitative measurement of hypermotility caused by psychostimulants.
Arch. int. Pharmacodyn., 130, 141 (1961).
- Komlos, E., Knoll, I., Tardos, L. et Szasz, V. :
Neue Methode zur Messung der lokomotorischen Reaktion von Versuchstieren.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 4, 373 (1953).
- Komlos, E. et Foldes, I. :
Ueber die Wirkung der Aussentemperatur auf die Potenzierung der Evipan-narkose und die motorische Wirkung des Amphetamins bei weissen Ratten.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 236, 335 (1959).
- Lal, H., Ginocchio, S. et Shefner, A. :
The effect of α -methyl-3,4-dihydrophenylalanine (methyl-Dopa) and α -methyl-meta-tyrosine (α -MMT) on amphetamine toxicity.
Life Sci., 190 (1963).
- Lapin, I. P. :
Qualitative and quantitative relationship between the effects of imipramine and chlorpromazine on amphetamine group toxicity.
Psychopharmacologia, 3, 413 (1962).
- Lasagna, L. et McCann, W. P. :
Effect of "tranquillizing" drugs on amphetamine toxicity in aggregated mice.
Science, 125, 1241 (1957).
- Leslie, G. B. et Maxwell, D. R. :
Some pharmacological properties of thioproperazine and their modification by antiparkinsonian drugs.
Brit. J. Pharmacol., 22, 301 (1964).
- Levis, S., Preat, S., Dauby, J. et Beersaerts, J. :
Etude pharmacologique d'un nouveau tranquillisant: la dixyrazine ou U. C. B. 3412.
Arch. int. Pharmacodyn., 131, 262 (1961).
- Litchfield, J. T. et Wilcoxon, F. :
A simplified method of evaluating dose-effect-experiments.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 96, 99 (1949).

- Lynch, V.D., Aceto, M.D. et Thoms, R.K. :
The effects of certain psychopharmacologic drugs on conditioning in the rat. Avoidance-escape conditioning.
J. Am. Pharm. Assoc., 49, 205 (1960).
- Maxwell, D.R. :
The activity of some adrenaline antagonists in tests for tranquilizing action.
Neuro-Psychopharmacology, Elsevier, 365 (1959).
- Maxwell, D.R. et Palmer, H. T. :
Demonstration of anti-depressant or stimulant properties of imipramine in experimental animals.
Nature, 191, 84 (1961).
- Meidinger, F. :
Action nerveuse du sulfate de phényl-1-amino-2-propane.
C.R. Soc. Biol., 128, 748 (1938).
- Meidinger, F. :
Action comparée des produits n^os. 3277 R.P., 4560 R.P., 4909 R.P. et du phénobarbital sur les convulsions provoquées par la strychnine, la picrotoxine, la cocaïne, la caféine et l'amphétamine.
C.R. Soc. Biol., 150, 1340 (1956).
- Meli, A. et Franceschini, J. :
Pharmacological investigations on a new yohimbine derivative.
Arch. int. Pharmacodyn., 110, 20 (1957).
- Mercier, J. et Etzensperger, P. :
Contribution à l'étude pharmacologique de la fluphénazine (4,3,2-(trifluorométhyl)-10-phénothiazinyl-propyl-pipérazine éthanol.) I. Etude psychopharmacologique.
Arch. int. Pharmacodyn., 145, 450 (1963).
- Moore, K.E. :
Toxicity and catecholamine releasing actions of d- and l-amphetamine in isolated and aggregated mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 142, 6 (1963).
- Moore, K.E. :
The rôle of endogenous norepinephrine in the toxicity of d-amphetamine in aggregated mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 144, 45 (1964).
- Mullie, A. :
The inhibition of basal gastric secretion and of the gastric secretory response to histamine by 2:2-diphenyl-4-diisopropylaminobutyramide methyljodide in man.
Arch. int. Pharmacodyn., 106, 447 (1956a).
- Mullie, A. :
Radiographic evidence for the inhibition of gastrointestinal motility by R 79 in man.
Acta Med. Scand., 155, 237 (1956b).
- New and Nonofficial Drugs, 1961
J.B. Lippincott, Philadelphia, (1961).

- Nielsen, I. M. et Neuhold, K. :
The comparative pharmacology and toxicology of the trans-isomer of 2-chloro-9-(3'-dimethylaminopropylidene)-thioxanthene HCl (chlorprotixene) = N 714 trans and chlorpromazine.
Acta Pharmacol. Toxicol., 15, 335 (1959).
- Niemegeers, C. J. E. :
A new technique for studying the inhibitory effects of drugs on discriminatory avoidance-escape habits in rats.
Int. J. Neuropharmacol., 1, 79 (1962).
- Nilsson, E. et Janssen, P. A. J. :
Neuroleptanalgesie, an alternative to general anaesthesia.
Acta Anaesthesiologica Scand., 5, 73 (1961).
- Patek, P. et Thienes, C. H. :
Smooth muscle actions of epinephrine substitutes. II. Primary phenylalkylamines.
Arch. int. Pharmacodyn., 47, 241 (1934).
- Piala, J. J., High, J. P., Hassert, G. L., Jr., Burke, J. C. et Craver, B. N. :
Pharmacological and acute toxicological comparisons of triflupromazine and chlorpromazine.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 127, 55 (1959).
- Piness, G., Miller, H. et Alles, G. A. :
Clinical observations on phenylaminoethanol sulphate.
J. Am. Med. Assoc., 94, 790 (1930).
- Plane, P. et Bogaert, B. :
Influence du maxiton sur les réflexes conditionnels.
C.R. Soc. Biol., 147, 108 (1952).
- Quinton, R. M. et Halliwell, G. :
Effect of α -méthyl-DOPA and DOPA on the amphetamine excitatory response in reserpinized rats.
Nature, 200, 178 (1963).
- Reynolds, R. W. :
The effect of amphetamine on food intake in normal and hypothalamic hyperphagic rats.
J. Comp. Physiol. Psychol., 52, 682 (1959).
- Schaper, W. K. A. et Jageneau, A. H. M. :
Der Einfluss blutdrucksenkender Substanzen auf Elektrokardiogramm, Blutdruck und Herzfrequenz nicht narkotisierter Hunde.
Arzneimittel-Forsch., 11, 1102 (1961).
- Schulte, J. W., Reif, E. C., Bacher, J. A., Jr., Lawrence, W. S. et Tainter, M. L. :
Further study of central stimulation from sympathomimetic amines.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 71, 62 (1941).
- Searle, L. V. et Brown, C. V. :
The effect of subcutaneous injections of benzedrine sulphate on the activity of white rats.
J. Exp. Psychol., 22, 480 (1938).
- Sidman, M. :
Technique for assessing the effects of drugs on timing behaviour.
Science, 122, 925 (1955).

- Sidman, M. :
Drug-behaviour interaction.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 65, 282 (1956).
- Siegel, P.S. :
The anorexigenic action of dextro-amphetamine sulphate on feeding
responding of differing strength.
J. Comp. Physiol. Psychol., 52, 179 (1959).
- Skinner, B.F. et Heron, W.T. :
Effects of caffeine and benzedrine upon conditioning and extinction.
Psychol. Record, 1, 340 (1937).
- Smith, Ch.B. :
Enhancement by reserpine and α -methyl dopa of the effects of
d-Amphetamine upon the locomotor activity of mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 142, 343 (1963).
- Soulaïrac, A. et Soulaïrac, M.L. :
Effets de lésions hypothalamiques sur le comportement sexuel et le
tractus génital du rat mâle.
Ann. Endocrinol., 17, 731 (1956a).
- Soulaïrac, A. et Soulaïrac, M.L. :
Etude expérimentale de l'action de la chlorpromazine sur le com-
portement alimentaire et l'activité spontanée du rat.
L'Encéphale, 4, 927 (1956b).
- Soulaïrac, A. :
Données expérimentales sur le comportement sexuel du rat mâle.
Psychologie franç., 2, 1 (1957).
- Soulaïrac, A. et Soulaïrac, M.L. :
Action de l'amphétamine, de l'adrénaline et de l'atropine sur le com-
portement sexuel du rat mâle.
J. Physiol., Paris, 49, 381 (1957).
- Soulaïrac, A. :
Les régulations psycho-physiologiques de la faim.
J. Physiol., Paris, 50, 663 (1958).
- Soulaïrac, A. et Soulaïrac, M.L. :
Action de l'insuline, de l'atropine et de l'amphétamine sur le com-
portement alimentaire du rat.
C.R. Soc. Biol., 153, 1462 (1959).
- Soulaïrac, A. :
Régulation nerveuse de la faim et de la capacité digestive.
Path. Biol., 7, 283 (1959a).
- Soulaïrac, A. :
Le rôle de l'adrénaline dans la régulation des activités du système
nerveux central.
V° Réunion des Endocrinologistes de langue française, 381 (1959b).
- Spengler, J. et Wasser, P. :
Der Einfluss verschiedener Pharmaka auf den Futterkonsum von
Albino-Ratten in akuten Versuch.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 237, 171 (1959).

- Spiegel, E. :
Bulbocapnine-benzedrine antagonism.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 63, 438 (1938).
- Stone, G. C., Bernstein, B. M., Hambourger, W. E. et Drill, V. A. :
Behavioral and pharmacological studies of thiopropazate, a potent tranquillizing agent.
Arch. int. Pharmacodyn., 127, 85 (1960).
- Stowe, F. et Miller, A. :
The effect of amphetamine on food intake in rats with hypothalamic hyperphagia.
Experientia, (Basel), 13, 114 (1957).
- Swinyard, E. A., Wolf, H. H., Fink, G. B. et Goodman, L. S. :
Some neuropharmacological properties of thioridazine hydrochloride (Mellaril).
J. Pharmacol. Exp. Therap., 126, 312 (1959).
- Swinyard, E. A., Clark, L. D., Miyahara, J. T. et Wolf, H. H. :
Studies on the mechanism of amphetamine toxicity in aggregated mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 132, 97 (1961).
- Taeschler, M. et Cerletti, A. :
Zur Pharmakologie von Thioridazin, Melleril.
Schweiz. Med. Wschr., 88, 1216 (1958).
- Tainter, M. L. :
Comparative actions of sympathomimetic compounds: phenyl and substituted phenyl derivatives, non-phenylic rings and aliphatic amines.
Arch. int. Pharmacodyn., 46, 192 (1933).
- Tainter, M. L. :
Effects of certain analeptic drugs on spontaneous running activity at the white rat.
J. Comp. Psychol., 36, 143 (1943).
- Tedeschi, D. M., Tedeschi, R. E. et Fellows, E. J. :
The effect of tryptamine on central nervous system including a pharmacological procedure for the evaluation of iproniazid-like drugs.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 126, 223 (1959).
- Theobald, W., Büch, O., Kunz, H. A., Morpurgo, C., Stenger, E. G. et Wilhelmi, G. :
Vergleichende Pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil, Pertofran und Insidon.
Arch. int. Pharmacodyn., 148, 560 (1964).
- Thiel, R. :
Ueber die pupillenerweiternde Wirkung verschiedener Sympathikus-reizmittel.
Klin. Mbl. Augenh., 108, 10 (1942).
- Tormey, J. et Lasagna, L. :
Relation of thyroid function to acute and chronic effects of amphetamine in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 128, 201 (1960).
- Uytterschaut, P. et Jacobs, R. :
Etude clinique de l'activité neuro-psychopharmacologique du Méthyl-péridol (R 1658).
Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 62, 677 (1962).

- van Rossum, J.M., Van der Schoot, J.B. et Hurkmans, J.A.Th.M. :
Mechanism of action of cocain and amphetamine in the brain.
Experientia, 18, 229 (1962).
- Verzár, F. et Farner, D. :
Untersuchungen über die Wirkung von Pharmaka auf Tiere verschiedenen Alten.
Gerontologia, 4, 143 (1960).
- Verzár, F. :
The age of individual as one of the parameters of pharmacological action.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 19, 313 (1961).
- Waelkens, J. :
Communication personnelle (1959).
- Warner, L.H. :
The association span of the white rat.
J. gen. Psychol., 41, 57 (1932).
- Warren, M. et Werner, H.W. :
Acute toxicity of vasopressor amines. I. Effect of temperature.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 86, 280 (1946a).
- Warren, M. et Werner, H.W. :
Acute toxicity of vasopressor amines. II. Comparative data.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 86, 284 (1946b).
- Weaver, L.C. et Kerley, T.I. :
Strain difference in response of mice to d-amphetamine.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 135, 240 (1962).
- Weiss, B., Laties, V.G. et Blanton, F.L. :
Amphetamine toxicity in rats and mice subjected to stress.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 132, 366 (1961).
- Wentink, E.A. :
The effects of certain drugs and hormones upon conditioning.
J. Exp. Psychol., 22, 150 (1938).
- Zoila, A.F., Basset, J. et Lebreton, M. :
Le tartrate d'alimémazine (6549 R.P.) en thérapeutique psychiatrique.
Presse Médicale, 67, 935 (1959).

S O M M A I R E

	PAGES
INTRODUCTION	3
1. Propriétés sympathomimétiques périphériques	4
2. Action sur les centres nerveux	5
 PREMIERE PARTIE	
I. L'action centrale de l'amphétamine	6
Chapitre I : La toxicité aigue de la dl-amphétamine chez le rat	
A. Les doses toxiques	7
B. Les doses subtoxiques	8
C. Discussion	9
Chapitre II : L'influence de l'amphétamine sur le comportement du rat blanc	
A. L'activité spontanée	11
B. Le conditionnement	16
C. L'activité sexuelle	17
Chapitre III : L'effet anorexique de l'amphétamine	19
Conclusions - Mécanisme de l'action centrale de l'amphétamine	21
II. Les antagonistes de l'effet central de l'amphétamine	23
Chapitre I : L'influence de substances sur le comportement du rat traité à l'amphétamine	24
Chapitre II : L'influence de substances sur l'hyperactivité amphétaminique des souris	27
Chapitre III : L'influence de substances sur la toxicité amphétaminique chez les souris groupées	33
Conclusions	42
 DEUXIEME PARTIE - PARTIE EXPERIMENTALE	
I. Methode	43
Chapitre I : Généralités	44
Chapitre II : Description du test de l'amphétamine chez les rats	45
Chapitre III : Critique de la méthode	46

	PAGES
II. Les résultats	48
Chapitre I : Valeurs de contrôle	49
Chapitre II : Les substances actives	
- Les dérivés phénothiaziniques	50
- Les dérivés butyrophénoniques	53
- Les morphiniques	61
- Un stimulant du S. N. C.	64
Chapitre III : Les substances inactives	65
III. Discussion des résultats	67
Chapitre I : Les dérivés phénothiaziniques et analogues	
A. Activité pharmacologique et thérapeutique	68
B. Structure et activité	74
Chapitre II : Les dérivés butyrophénoniques	
A. Activité pharmacologique et thérapeutique	76
B. Structure et activité	85
Chapitre III : Les substances morphiniques	87
Chapitre IV : Un stimulant du S. N. C.	89
Chapitre V : Les substances inactives	90
TROISIEME PARTIE - ETUDE COMPARATIVE DES RESULTATS	91
I. Méthodes	
Chapitre I : Le test de l'apomorphine	92
Chapitre II : Le test de la tryptamine	93
Chapitre III : Le test de l'influence sur le poids (ΔW)	94
Chapitre IV : Le test d'inhibition d'un réflexe conditionné	95
II. Les résultats	96
Chapitre I : Le test de l'apomorphine	106
Chapitre II : Le test de la tryptamine	107
Chapitre III : Le test de l'influence sur le poids (ΔW)	109
Chapitre IV : Le test d'inhibition d'un réflexe conditionné	111
Conclusions	112
CONCLUSIONS GENERALES	113
BIBLIOGRAPHIE	117

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"Etude critique des réactions d'agressivité
chez les rongeurs".

Vu et approuvé:

Paris, le 25 mars, 1962.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE



